UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1939-1940. — N° 120

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE DANS LES MALADIES INFECTIEUSES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 29 juillet 1940

PAR

Roland BAUD

Ancien externe des Hôpitaux

Né à CHANTONNAY (Vendée), le 22 août 1914

Examinateurs de la Thèse

MM. CARLES, professeur ..... *Président.*

PETGES, professeur .....

DUPERIE, professeur ..... *Juges.*

BROUSTET, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

—

1940

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536523_0083

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1939-1940. — N° 120

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE DANS LES MALADIES INFECTIEUSES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 29 juillet 1940

PAR

Roland BAUD

Ancien externe des Hôpitaux

Né à CHANTONNAY (Vendée), le 22 août 1914

Examinateurs de la Thèse

MM. CARLES, professeur ..... *Président*

PETGES, professeur .....

DUPERIE, professeur ..... *Juges.*

BROUSTET, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. MOURE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY, A. MANDOUL.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	N.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Anatomie pathol. et microscopie clinique	DAMADE.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ
Anatomie	VILLEMIN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉGHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY, CHARRIER (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	MAGENDIE.
Physiologie	FRANCK.	id.	POUYANNE.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	Obstétrique	RIVIÈRE.
id.	DELMAS-MARSALET.	id.	MAHON.
id.	DE GRAILLY	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	FONTAN.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	DERVILLÉE.	Physique médicale	AURIAC.
id.	SARIC.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	CASTAGNOU.
id.	DUBARRY.	Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	LOUBAT.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	GRANGER.
id.	DARGET.	Histoire natur. médicale et parasitologie.	R. MANDOUL.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	JEANNENEY.	Ophtalmologie	CABANNES (en congé).
Accouchements	RIVIÈRE.	Physique médicale et pharmaceut que	AURIAC.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Anatomie	J. BEAUVIEUX.
Puériculture	FAUGÈRE.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.	Botanique	GIRARD.
Médecine légale	DERVILLEE.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Urologie	DARGET.	Bactériologie	MOUREAU.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Physiologie	PETITEAU.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A LA MEMOIRE DE MON PERE

MORT POUR LA FRANCE

LE 2 OCTOBRE 1915, A TAHURE (MARNE)

A MA MERE

Je te dois tout. Je te dédie ce modeste travail en témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma grande affection.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES

A MES MAITRES

DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

STAGE :

Monsieur le Docteur RABÈRE

Monsieur le Docteur DESQUEYROUX

EXTERNAT :

Monsieur le Docteur CHARBONNEL

Monsieur le Professeur JEANNENEY

Monsieur le Professeur agrégé MASSÉ

Monsieur le Docteur DESQUEYROUX

Monsieur le Professeur PETGES

Monsieur le Professeur MAURIAC

Monsieur le Professeur DUPÉRIÉ

Monsieur le Docteur BOISSERIE-LACROIX

Monsieur le Professeur ANDÉRODIAS

Monsieur le Professeur CARLES

A Monsieur le Docteur BOISSERIE-LACROIX

Médecin des Hôpitaux,

Que nous remercions pour tout ce que nous a appris notre externat passé dans son service.

Témoignage d'admiration et de reconnaissance profondes et respectueuses.

A Monsieur le Professeur G. PETGES

Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques,
Médecin des Hôpitaux,
Vice-Président de l'Association des dermatologistes et syphiligraphes de langue française,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Nous lui exprimons toute notre gratitude pour le bienveillant accueil qu'il nous a toujours réservé au cours de notre externat.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur DUPÉRIÉ

Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

Il a toujours été pour nous le maître bienveillant.

Qu'il trouve ici l'expression de notre vive reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur Pierre MAURIAC

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Professeur de Clinique médicale,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Nous avons eu l'honneur d'être son externe et d'apprécier son enseignement. Qu'il nous soit permis de lui témoigner ici notre profonde reconnaissance et notre respectueuse admiration.

A MES JUGES

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. CARLES

Professeur de Pathologie et de Thérapeutique générales,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

Nous avons eu l'honneur de passer une année dans son service. Il a toujours été pour nous le maître bienveillant. Ses conseils nous furent un précieux appoint dans la préparation de ce travail. Puissions-nous lui renouveler ici le témoignage de notre profonde reconnaissance et le remercier respectueusement du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE LA

SULFAMIDOTHÉRAPIE

DANS LES

MALADIES INFECTIEUSES

INTRODUCTION

Au cours de ces dernières années, la chimiothérapie des maladies infectieuses a réalisé de tels progrès qu'elle a complètement modifié le pronostic de certaines d'entre elles, comme la méningite épidémique et diverses pneumopathies. Il ne semble pas exagéré de dire que les travaux chimiques expérimentaux et cliniques des auteurs allemands et français qui ont abouti à la réalisation successive du Rubiazol, du Sulfamide et du Dagénan figurent parmi les plus remarquables de ces dernières années.

Au cours de l'année passée dans le service de Clinique médicale de M. le Professeur Mauriac, suppléance de M. le Professeur J. Carles, nous avons eu l'occasion de traiter avec succès différentes maladies infectieuses par les sulfamidés (693).

Il n'est pas dans nos intentions de faire ici une étude

détaillée de l'état actuel de la chimiothérapie anti-infectieuse. Nous voudrions simplement rappeler l'enchaînement des découvertes successives qui ont abouti à la mise au point de ces corps chimiques nouveaux et préciser les indications et la posologie de ces composés, qui doivent être employés avec une prudence extrême et sur des indications très précises si on ne veut pas déclencher des accidents redoutables.

ETUDE HISTORIQUE ET CHIMIQUE

L'étude historique et chimique de ces corps nouveaux présente un intérêt considérable, car elle montre par quel enchaînement logique, partant des antiseptiques les plus toxiques pour l'organisme, on est arrivé progressivement à mettre au point des complexes chimiques de synthèse qui sont hautement anti-infectieux et dont l'organotropisme est relativement faible.

La découverte pastorienne des germes microbiens devait avoir pour conséquence la lutte contre ceux-ci. L'antisepsie employée au début était active lorsqu'il s'agissait d'affections externes, mais elle se révéla inefficace dans le traitement des infections générales. Rappelons l'emploi successif de l'acide phénique, du sublimé, de l'iode, du permanganate de potasse, de la liqueur de Dakin, de l'eau de Javel, etc. Ces derniers produits stérilisaient rapidement des plaies souillées ou des cultures microbiennes, mais *in vivo*, ils se montraient trop actifs sur l'animal, qu'ils tuaient : c'étaient des toxiques cellulaires.

Inversement, l'emploi de ces mêmes antiseptiques, mais à doses plus faibles, inoffensives pour l'organisme vivant, se révéla inefficace sur ces agents pathogènes, parasitaires et microbiens.

Ce double obstacle fit bien vite sombrer l'enthousiasme du début et explique que Behring, pensant que les cellules de l'organisme seraient toujours plus sensibles que les bactéries et les parasites à l'action des divers antiseptiques, ait

pu écrire : « Le pessimisme de ceux qui déclarent que la désinfection dans un organisme vivant est à jamais impossible n'est que trop justifié. » D'autres auteurs, cependant, conservaient quelque espoir. Ehrlich, dont les travaux remarquables firent faire un grand pas à la chimiothérapie, pensait que certains corps pourraient être employés à la condition de réunir dans des proportions bien définies ce qu'il appelait le pouvoir organotrope et le pouvoir parasitotrope. Pour lui, l'agent thérapeutique idéal devait être caractérisé par un organotropisme modéré et par un parasitotropisme très marqué. C'est de ces notions que dérive l'indice chimiothérapique actuel, dont l'importance est si grande.

De ces premiers travaux se dégageait cependant une double notion capitale :

La première était celle de la *spécificité de l'action d'un composé chimique antiseptique sur un germe donné*. Ainsi Ehrlich et Bechhold montrèrent que le tétrabromonaphtol exerce une action élective sur le bacille diphtérique et que cette action est 250 fois plus grande que sur le bacille paratyphique B. Les études de Browning, Morgenroth et Fleming sur les dérivés de l'acridine (en particulier la trypaflavine) et sur le violet Dahlia, confirmèrent cette notion de l'action élective des antiseptiques.

Une deuxième notion fut apportée par Mueller et Browning. Mueller, ajoutant à des milieux de cultures quelques gouttes d'une bouillie d'embryon de poulet, constate que la dose d'antiseptique nécessaire pour stériliser ces cultures doit être augmentée. Le même résultat est obtenu par Browning, lorsqu'il met le mélange culture-antiseptique en présence de sérums humain et animal. Il était logique de conclure de ces recherches que *l'action antiseptique d'un corps donné est diminuée* in vivo *par l'intervention des tissus ou des humeurs de l'organisme*.

Une différence considérable séparait donc l'antisepsie externe, active sur les plaies et les cultures, et l'antisepsie interne, à peu près totalement inefficace. Pendant plus de

vingt ans, chimistes, biologistes et cliniciens s'attachèrent à résoudre ce problème difficile de la chimiothérapie antibactérienne : trouver une substance chimique assez diffusible pour imprégner un organisme en totalité et capable de détruire le germe agresseur sans léser les cellules de cet organisme. En d'autres termes : si l'on appelle C la dose curative de cette substance idéale, et T la dose toxique, il faut que le rapport $\frac{C}{T}$ ou *indice chimiothérapeutique* soit inférieur à l'unité. Plus cet indice sera faible, plus le médicament, tout en étant actif, sera maniable sans danger.

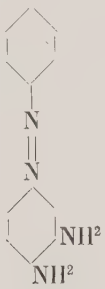
Voici les principes généraux qui présidèrent à cette collaboration des chimistes, des biologistes et des cliniciens et qui aboutirent à la mise au point successive de corps d'activité croissante et de toxicité décroissante.

Le chimiste étudie la formule d'un produit naturel empiriquement employé ou d'un corps chimique isolé et s'efforce d'en isoler le noyau actif et de le modifier suivant les lois de la pharmacodynamie pour l'adapter à un germe donné et diminuer son indice chimiothérapique. Il tente enfin d'en réaliser la synthèse. Cette première étape accomplie, le biologiste, expérimentant sur l'animal électivement sensible au germe étudié, réalise chez lui la maladie dans des conditions très exactes, maladie mortelle une fois abandonnée à elle-même, et permettant de définir les doses curative, préventive et toxique du médicament. Le clinicien, enfin, en présence de la maladie naturelle de l'homme, emploie avec prudence le nouveau corps et en précise les doses curatives (minima et maxima) et les incidents et accidents qui lui semblent liés.

Ce n'est qu'après ce triple réglage : chimique, biologique et clinique que les corps chimiques nouveaux devraient être lancés en circulation et employés couramment.

Ces données générales établies, rappelons brièvement les étapes successivement franchies pour arriver à la chimiothérapie actuelle.

En 1913, deux auteurs allemands, Lockmann et Ulrich, étudient un composé azoïque : la *chrysoïdine*.



En 1919, Jacobs et Heidelberger (Etats-Unis), combinant un radical sulfamide au radical hydrocupréine, obtiennent un corps nouveau : la *sulfamidoazohydrocupréine*.

Mietzsch et Klaver, après vingt ans de recherches, réalisent la synthèse d'un colorant azoïque nouveau : la *sulfamidochrysoïdine*. Son *chlorhydrate* ou *prontosil* (appelé en France *Rubiazol-I*), étudié par le Professeur Domagk en février 1935, se révèle très actif dans la streptococcie expérimentale de la souris.

En même temps, Gmelin et Schreus montrent l'action puissante de ce produit dans le traitement de l'érysipèle. Quelques mois plus tard, en France, Levaditi et Vaissmann confirment l'action antistreptococcique du Rubiazol. M. et Mme J. Trefouël, F. Nitti et D. Bovet, dans le laboratoire du

Professeur Fourneau, reprennent l'étude de ce produit. Ils montrent que *in vitro* il est inactif sur les cultures de streptocoques, que *in vivo* à la dose de 5 mg. il protège la souris atteinte de streptococcie expérimentale alors que les témoins meurent en vingt-quatre ou quarante-huit heures; qu'en clinique, enfin, le Rubiazol donne de bons résultats dans de nombreuses affections à streptocoques : septicémie puerpérale, pleurésies purulentes streptococciques, érysipèle, etc., mais il est peu actif dans les pneumococcies et staphylococcies.

Cependant le Rubiazol-I présentait des inconvénients : c'était un produit très peu soluble, colorant fortement la peau et les urines et entraînant, bien que son indice chimiothérapeutique soit de 1/4, des accidents gastriques (brûlures épigastriques), cutanés (érythèmes, desquamation), généraux enfin (sensibilisation, accidents toxiques).

Aussi, afin de supprimer ces inconvénients, modifia-t-on la première formule du Rubiazol : appliquant une des lois d'Ehrlich de la chimiothérapie, on supprima l'élément HCl et on ajouta un radical acide COOH. Le nouveau corps était la *carboxysulfamidochrysoïdine* ou *azoïque-IV* de Girard ou *Rubiazol-II* (formule actuelle).

Ce deuxième Rubiazol n'est pas plus soluble que le premier, mais il ne colore presque pas la peau et les urines, il n'entraîne guère plus d'accidents, mais il conserve intacte

son activité antistreptoccique, et son indice chimiothérapeutique passe de 1/4 à 1/8.

Comment agit le Rubiazol? Pour Levaditi et Vaissmann, Gley et Girard, ces divers corps, qui sont inactifs *in vitro*, ne peuvent agir qu'en renforçant les défenses organiques (leucocytes, etc.), et peut-être en empêchant les streptocoques de s'encapsuler, ce qui faciliterait leur phagocytose.

M. et Mme Trefouël, Nitti et Bovet montrèrent que, des trois éléments de la molécule, l'élément actif ne pouvait être le noyau azoïque (ainsi qu'il résultait des notions de chimiothérapie antiparasitaire), ni non plus le deuxième noyau, diaminé, puisqu'en modifiant ce dernier de multiples façons on obtient des corps très différents mais gardant à peu près intactes leurs propriétés anti-infectieuses. Restait un troisième noyau, sulfamidé, qui devenait inactif dès qu'on le modifiait, même légèrement.

Il était donc logique de penser que l'élément actif était le *noyau sulfamidé* et que les Rubiazols première et deuxième formules n'agissaient que dans la mesure où le radical sulfamide pouvait être libéré *in vivo* dans l'organisme.

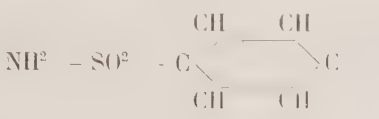
In vitro, sous l'action de la cystéine, la sulfamidochrysoïdine se clive en paraaminophénylsulfamide et en triaminobenzène. *In vivo*, cette coupure s'effectue bien, et la preuve en fut apportée par trois ordres de faits :

— la mise en évidence par Trefouël de l'action du paraaminophénylsulfamide isolé sur la streptococcie expérimentale de la souris;

— l'isolement par Fuller du paraaminophénylsulfamide dans le sang et les urines des sujets traités par la sulfamidochrysoïdine;

— enfin Bovet et Nitti montrèrent que certains accidents de sensibilisation obtenus par l'usage du produit complexe n'apparaissent pas lorsqu'on emploie la paraaminophénylsulfamide seule et semblent dus au triaminobenzène.

On eut alors l'idée d'utiliser seule la *paraaminophénylsulfamide* (simplement appelé sulfamide) afin d'épargner à l'organisme la tâche de cliver la sulfamidochrysoïdine. Ce nouveau composé, réalisable par synthèse, est désigné sous le chiffre 1162-F. (car il a été employé d'abord dans le laboratoire du Professeur Fourneau) et commercialisé en France sous les noms de Septoplix, Lysococcine et Néo-Coccyl.



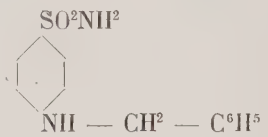
Le 1162-F., ou sulfamide, présente sur les corps précédents des avantages considérables. *In vitro*, à l'inverse de ces corps, il est actif sur les cultures microbiennes et son activité augmente en présence de sérum humain ou animal. *In vivo*, il est aussi actif que le Rubiazol et son indice chimiothérapeutique C/T = 1/8. Il est utilisable par la bouche (comprimés dosés à 0 g. 30 ou 0 g. 50) ou en injections (intrarachidiennes en particulier, solution à 0,8 p. 100).

Ce corps est susceptible de produire quelques accidents comme le Rubiazol. En revanche, il présente sur lui de nombreux avantages. Il exerce une activité puissante contre le streptocoque (érysipèle, infection puerpérale, septicémies streptococciques, méningites à streptocoques); mais de plus il agit contre le gonocoque et le méningocoque (méningite épidémique), le staphylocoque et le pneumocoque. Il aurait enfin une certaine efficacité contre les bacilles typhique et paratyphique, le colibacille, le bacille de Koch, les anaérobies, quelques mycoses.

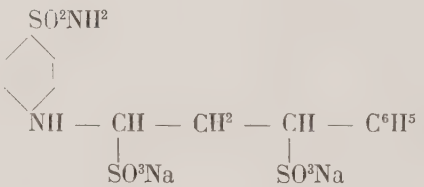
Le 1162-F. réalisait donc un progrès considérable sur le Rubiazol. Cependant, dans le but de renforcer encore son activité et sa tolérance, c'est-à-dire d'améliorer son indice chimiothérapeutique, les chimistes modifièrent sa formule et mirent au point successivement les corps suivants :

1° La *Septazine* ou 46-*RP.*, corps insoluble, peu toxique,

d'indice C/T = 1/40, mais moins active, résultant du blocage de la fonction amine par un radical toluène.



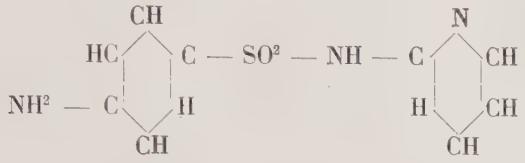
2° La *Soluseptazine* ou *40-RP.*, soluble à 6 p. 100, d'indice C/T compris entre 1/14 et 1/19, injectable par voie intraveineuse et intramusculaire, plus active que la Septazine.



3° Les dérivés sulfonés enfin, parmi lesquels 1399-*F.* ou *Rodilone*, provenant du blocage des deux fonctions amines par acétylation, a un indice C/T de 1/20 et possède une activité indéniable contre le streptocoque et le pneumocoque.

Le dernier progrès, et semble-t-il le plus remarquable, paraît être la réalisation du 693 ou *aminopyridine* ou *sulfapyridine* ou (*paraaminobenzènesulfamido*) *pyridine* commercialisé en France sous le nom de *Dagénan*. Ce corps fut préparé dès 1917 en Angleterre par Ewins et Philipps, mais il ne semble avoir été employé en thérapeutique que depuis trois ans environ. Il peut être considéré comme un dérivé

sulfamidé de l'aminopyridine. Son indice C/T est de 1/32.



Le Dagénan (ainsi que son dérivé sodé soluble, le Soludagénan) possède une activité hors pair (bien supérieure à celle du 1162-F.) contre le streptocoque, le gonocoque, le méningocoque, le pneumocoque, le staphylocoque et le colibacille. En outre, le bacille de Pfeiffer, le bacille de Ducrey, le *Micrococcus melitensis*, le virus de la maladie de Nicolas et Favre semblent également sensibles à son action. C'est certainement le composé anti-infectieux le plus remarquable qu'ait produit la chimiothérapie à ce jour.

*
* *

L'activité anti-infectieuse de ces dérivés organiques du soufre semble donc centrée par le paraaminophénylsulfamide dont la formule, ainsi que le fait remarquer Trefouël, présente une analogie frappante avec celle de l'Arsamine et de la Stibamine, les premiers produits actifs de la chimiothérapie antiparasitaire.

Comme la plupart des thérapeutiques nouvelles, la sulfamidothérapie, dès sa naissance, a été saluée par l'enthousiasme des uns, qui se basaient sur les résultats obtenus, souvent inespérés; et aussi par la critique des autres, qui ne voulaient considérer que les accidents de la chimiothérapie. En réalité, ces corps très actifs employés avec prudence et sur des indications précises, donnent, dans la majorité des cas, de bons résultats et n'entraînent pas d'accidents graves.

Quelles sont donc leurs indications ? Quels résultats et *quels accidents* sont-ils susceptibles de produire? *Comment agissent-ils ?* Comment, en définitive, faut-il administrer ces corps ?

ETUDE CLINIQUE

Les indications de la sulfamidothérapie sont nombreuses et ses résultats sont si remarquables que James a pu dire qu' « elle se révèle actuellement comme la contribution la plus importante apportée à la médecine depuis vingt ans ». A la lumière des travaux publiés à ce sujet durant ces dernières années, nous étudierons successivement les maladies qui relèvent de la sulfamidothérapie.

I. — *Streptococcies.*

Dans les *infections expérimentales* et *cliniques à streptocoques*, l'action de la sulfamidothérapie est remarquable. Whitby a montré que chez la souris une dose de 1 mg. de 693 par gramme de souris donnée six jours de suite après une injection de 50.000 germes protège 95 p. 100 des souris inoculées, alors que les témoins meurent en vingt-quatre heures. Dans les mêmes conditions, la même dose de 1162-F. protège 70 p. 100 seulement des souris inoculées (Domagk). *In vitro*, les deux produits sont actifs sur les cultures de streptocoques hémolytiques.

Erysipèle. — L. Gmelin, en février 1940, rapporta 10 observations d'érysipèle où se manifeste nettement l'action du Prontosil. L'action de la sulfamidochrysoïdine a ensuite été confirmée de toutes parts, comme en témoignent les observations de Meyer-Heine et Huguenin (mars 1936); Bloch-Michel, Conte et Durel. Dans la plupart des cas, on obtient une chute de la température dans les vingt-quatre à quarante-

huit heures qui suivent l'administration du sulfamide. L'érysipèle étant très sensible à la médication sulfamidée, la posologie utilisable doit être moyenne, sauf dans le cas d'érysipèle grave, qui, lui, réclame une posologie forte.

La sulfamidothérapie est également très active dans les cas d'érysipèle survenant chez les enfants et les nourrissons. Mac Intosh, Hageman, Carey, Brennemann, Baseman et Ferley réunissent 37 cas dans leur statistique et obtiennent 32 guérisons. Plusieurs auteurs, et notamment Franke, Dalimier, Maisler, ont essayé d'employer les sulfamides pour traiter les érysipèles récidivants, mais, dans ces cas, il faut prolonger longtemps le traitement, ce qui n'est pas exempt de risques.

Infection puerpérale. — En clinique, le Rubiazol, employé par Colebrook et Sturmi dans la prophylaxie et le traitement de l'infection puerpérale, a permis d'en abaisser le taux de morbidité et de mortalité. Colebrook et Kenny, entre janvier et août 1936, ont traité 64 cas d'infection puerpérale par le prontosil ou le prontosil soluble. Sur ces 64 cas, il n'y a eu que 3 morts, soit une mortalité de 4,7 p. 100, alors que la mortalité avait oscillé de 1931 à 1935, entre 16,6 et 31,6 p. 100. L'évolution des cas infectés par le streptocoque hémolytique a également été très favorable. Merlin, comparant l'action du traitement sulfamidé et de la sérothérapie, constate la supériorité de la sulfamidothérapie. Digonnet insiste sur la nécessité d'administrer des grosses doses (10 g. par jour) dans les cas sévères.

Les résultats obtenus dans le traitement de l'infection puerpérale ont amené un grand nombre d'accoucheurs à employer le sulfamide à titre préventif. P. Daléas rapporte que l'emploi de la Septazine à titre préventif dans une maternité d'Hanoï a fait passer le pourcentage des suites de couches fébriles de 35 à 6,7 p. 100. Le traitement préventif doit être commencé avant que la poche des eaux soit rompue. Fleming, étudiant le sang de sujets prenant du 693,

a trouvé que leur pouvoir bactéricide était intense contre le streptocoque hémolytique. Hoare signale que ce pouvoir bactéricide est particulièrement élevé dans le sang de femmes, qui, ayant été soumises à un traitement préventif par le 693, n'ont pas présenté d'infection puerpérale.

Streptococcémies. — Un certain nombre de septicémies à streptocoques se sont terminées par la guérison grâce à la sulfamidothérapie, comme en témoignent les observations de Fuge, Roth, Chambon et Sollier, Robinson, Dehouck, Lafuente, Barilari et di Benedetto, etc. Cependant, les bons résultats ne sont pas constants et les septicémies à streptocoques évoluent assez souvent vers la mort malgré la sulfamidothérapie, qui semble cependant être le traitement le plus efficace à l'heure actuelle.

Endocardite maligne. — Le 693 (ou Dagénan) a pu produire, d'autre part, des rémissions importantes dans plusieurs cas d'endocardite maligne à *Streptococcus viridans*. La vie du malade s'est trouvée nettement prolongée, l'état général et hématologique amélioré, la courbe thermique abaissée. Cette amélioration a été rapide, se produisant quelques heures après la première prise du médicament dans les observations rapportées par Whitby, Ellis, Ravina, Barnett et Hartmann.

Cependant on connaît l'évolution capricieuse de l'endocardite maligne. Des résultats analogues peuvent se produire également après des transfusions sanguines, ainsi qu'il en a été observé plusieurs cas (Ringenbach). Des améliorations temporaires peuvent aussi survenir, indépendamment de toute thérapeutique. Aussi croyons-nous qu'il faut être très prudent dans l'appréciation de l'efficacité d'un traitement de la maladie d'Osler.

Méningites a streptocoques. — Dans de nombreux cas, l'action de la sulfamidothérapie a été particulièrement brillante. Les signes méningés et généraux disparaissent en trois ou quatre jours à la suite de cette seule thérapeutique. La mortalité de cette maladie, évaluée autrefois à 97 p. 100

(Gray, 1935), atteint aujourd'hui un taux très faible, sous l'influence des composés soufrés. Ainsi Fourneau cite 80 cas de guérison après traitement sulfamidé depuis 1936, alors que, de 1900 à 1936, il n'a pu réunir que 72 cas guéris spontanément.

Philip, Boisserie-Lacroix et Deprecq ont également rapporté un cas de guérison.

Pour le traitement de la méningite à streptocoques, Devernoix pense qu'il est préférable d'employer le paraaminophénylsulfamide ou 1162-F. Il faut administrer des doses fortes : Long et Bliss recommandent la posologie suivante : chez l'adulte, le 1162-F sera administré par la bouche à raison de 1 g. par 9 kg. du poids pour les malades pesant plus de 45 kg. La dose totale est fractionnée en quatre doses données à six heures d'intervalle. Par voie intrarachidienne, on peut injecter de 15 à 20 cm^3 de la solution saline physiologique à 0,8 p. 100. Par voie sous-cutanée et intramusculaire, cette solution pourrait être utilisée aux doses suivantes :

18 kg. : 100 cm^3 par 24 heures;
18 kg. à 36 kg. : 200 cm^3 par 24 heures;
36 kg. à 54 kg. : 300 cm^3 par 24 heures.
Au-dessus de 54 kg. : 400 cm^3 par 24 heures.

Actuellement, on emploie surtout le sel de soude du 693 (Soludagénan), qui doit être injecté par la voie intramusculaire. Les doses indiquées correspondent au traitement de début et elles devront être diminuées selon l'amélioration des signes cliniques et en tenant compte des renseignements fournis par l'examen du liquide céphalo-rachidien. La gravité de la méningite à streptocoques légitime l'emploi de doses fortes. Ces malades devront être soumis à une surveillance médicale avec contrôle de l'état général, hématologique et urinaire, et le traitement devra être cessé dès l'apparition d'un des accidents qui seront étudiés dans un chapitre suivant.

Les avis sont partagés sur l'utilité des injections intrarachidiennes. Sur 57 cas rapportés par Devernoix, la voie rachidienne n'a été utilisée que 8 fois. Schwentker, au contraire, pense que l'injection intrarachidienne est nécessaire. D'autres auteurs pensent que cette voie est inutile, étant donné la diffusibilité des sulfamides dans l'organisme et leur passage rapide dans le liquide céphalo-rachidien.

Il est important de continuer la thérapeutique assez longtemps et de refaire 2 ou 3 ponctions lombaires de contrôle après guérison du malade.

Pleurésie purulente a streptocoques. — Les sulfamidés ont été utilisés dans le traitement des pleurésies purulentes, et, en 1935, Tixier et Eck ont publié trois observations de pleurésies purulentes à streptocoques guéries par les injections de sulfamidochrysoïdine. Depuis il y a eu de nombreuses observations, notamment celles de Barbier, Labesse, Menotte et Briquel, qui confirment l'action favorable de la sulfamidothérapie. Beltramelli, dans sa thèse, pense que le traitement par les sulfamides doit être appliqué systématiquement, car il permet de tarir l'épanchement à condition qu'il soit ponctionné souvent tant qu'il y a du pus dans la plèvre et que l'on injecte dans la plèvre après chaque ponction soit de l'électrargol à 5 p. 100, soit du collargol à 1 p. 100. Le traitement doit être « précoce, intense, prolongé, coupé de petits arrêts ». « Le pronostic favorable sera basé sur les résultats de l'examen bactériologique du pus (diminution, puis disparition des streptocoques), sur l'amélioration de la formule leucocytaire et la baisse de la polynucléose, sur la diminution progressive de la fièvre, sur la disparition des signes cliniques et radiologiques d'épanchement, enfin sur l'amélioration de l'état général. » Depuis ces premiers résultats, on a employé tous les autres produits apparus plus tardivement, et, dans la plupart des cas, les auteurs ont obtenu des résultats favorables. C'est ainsi que Peters et Havard publient l'observation d'une pleurésie séro-

fibrineuse due à un streptocoque hémolytique qui a guéri par la Septazine et deux ponctions. Lévy-Valensi, de Sèze et Imbonna ont obtenu des guérisons en utilisant le paraaminophénylsulfamide à la dose de 2 g. par jour pendant vingt à vingt-cinq jours et en pratiquant en même temps des ponctions évacuatrices.

On a pensé qu'il y aurait intérêt à pratiquer des injections intrapleurales de sulfamides. Marquézy, Launay, Perrot et Mlle Mage ont observé un cas de pleurésie purulente à streptocoques dans lequel l'injection intrapleurale de sulfamides a eu une influence défavorable. Durel pense que « la pleurésie purulente doit être traitée par voie buccale ou intramusculaire, ce traitement étant renforcé par les injections intrapleurales (par exemple, 1 à 2 g. de Soludagénan tous les deux jours). En effet, lorsqu'il se développe une pleurésie purulente, il semble bien que la perméabilité de la plèvre est diminuée et il y a intérêt à augmenter la concentration par apport direct dans les limites des doses permises ».

Lorsque, malgré ce traitement chimiothérapique, l'amélioration ne se fait pas sentir, il ne faut pas hésiter à confier le malade au chirurgien au bout de huit à dix jours de sulfamidothérapie.

II. — *Méningococcies.*

C'est dans les *infections à méningocoques* que l'action de la sulfamidothérapie semble le plus remarquable, en particulier dans la méningite cérébro-spinale épidémique. Cette maladie guérissait parfaitement, en 1915-1920, sous l'action des sérums antiméningococciques, monovalent ou plurivalent.

Or, actuellement, ce sérum semble à peu près inefficace, comme si les germes microbiens, s'étant modifiés pendant ces vingt dernières années, étaient devenus résistants au sérum. Cette faillite de la sérothérapie antiméningococcique est telle qu'on a discuté au Danemark la suppression de la

fabrication du sérum, que l'Office international d'hygiène publique a ouvert à ce sujet une enquête en 1931, et qu'une discussion a eu lieu à la Société médicale des hôpitaux de Paris en 1937. Bernheim, dans une étude récente, rappelle que chez le nourrisson la mortalité de la méningite cérébro-spinale à méningocoque traitée par le sérum, même par voie intraventriculaire, est de 80 p. 100 et que les enfants qui guérissent restent souvent infirmes en raison des séquelles : hydrocéphalée, surdi-mutité, idiotie. Les statistiques de Lesné (8 cas, 8 morts), de Debré (13 cas, 10 morts, soit 82 p. 100), de Eldhal (70 p. 100 de morts), montrent bien la gravité toute spéciale de la méningite méningococcique du nourrisson traitée par sérothérapie, quelle que soit, d'ailleurs, la variété du germe en cause.

Or, ce taux de mortalité a été abaissé considérablement (à 10 ou 4 p. 100 environ) par l'emploi des sulfamides, et surtout du 693. Ainsi Turpin a publié un cas de guérison d'un enfant de 14 mois par le 693 seul. Hobson et Mac Quaide, sur 6 méningitiques, ont obtenu 6 guérisons sans incidents

Cruchet, Firmin Carles et Mlle Gosset ont publié une statistique portant sur 18 cas de méningite cérébrospinale chez l'enfant. Sur ces 18 malades, il y a eu 5 morts et 13 guérisons sans séquelles immédiates. 3 malades sur les 5 décédés ont succombé par insuffisance cardiaque, alors qu'ils étaient guéris biologiquement de leur méningite. Les deux autres sont morts à la suite de cloisonnement.

Damade, sur 14 malades de moins de 60 ans, n'a pas eu un seul décès.

H. Stanley Banks a rapporté 113 observations réparties en trois groupes :

1° Malades traités par le sérum seul;
2° Malades traités par le sérum et le 1162;
3° Malades traités par le 1162 seul.

Dans le premier groupe, qui comprend 38 cas, la mortalité a été de 16 p. 100.

Dans le deuxième groupe, qui comprend 59 cas, la mortalité a été de 11,8 p. 100.

Dans le troisième groupe, qui comprend 16 cas, il y a eu 15 guérisons rapides.

Une étude semblable a été faite par Wachelstein. Le pourcentage des guérisons a été le même (88 p. 100) chez les sujets traités par le 1162 seul et chez ceux traités par le 1162 et le sérum.

Certains auteurs, comme J. Neal, de Lavergne et Helluy, croient qu'il est bon d'associer le sérum à la chimiothérapie.

Bernheim rapporte une guérison rapide, chez un nourrisson de 4 mois, par l'association Dagénan et sérum suivant la méthode que conseillent les auteurs anglais, qui pensent que la faible immunité développée par la sérothérapie prépare le terrain pour une action plus favorable du 693.

Nous ne pouvons partager cette conception. En effet, le sérum antiméningococcique n'est pas toujours inoffensif : il expose à des accidents sériques parfois redoutables, en particulier à la méningite sérique, qui retarde la guérison. Nous préférons traiter nos malades par le 693 seul, en injections intramusculaires (Soludagénan), les vomissements gênant l'absorption buccale des comprimés, en prenant soin de contrôler chaque jour le sang et les urines des malades et d'administrer largement à ceux-ci des boissons alcalines.

Voici les doses employées de Soludagénan :

— 4 g. les deux premiers jours, soit une ampoule de 1 g. toutes les six heures;
— 3 g. les deux jours suivants, soit une ampoule de 1 g. toutes les huit heures;
— 2 g. les deux jours suivants, soit une ampoule de 1 g. toutes les douze heures;
— 1 g. les deux jours suivants.

La dose totale est de 20 g. en huit jours.

La rapidité de passage du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien nous fait considérer que la voie intrarachi-

dienne n'est pas indispensable, sauf cependant si le taux du produit dans le liquide céphalo-rachidien paraissait trop faible et si l'amélioration du malade ne se faisait pas sentir. René Martin et ses collaborateurs ont montré que les injections intrarachidiennes de sulfamidés augmentaient notablement pendant près de six heures le taux des sulfamidés dans le liquide céphalo-rachidien. Pour les injections intrarachidiennes, Damade emploie des ampoules de 20 cm^3 de Néococcyl ou de Septoplix au taux de 0,85 p. 100 en solution strictement neutralisée. Il lui paraît dangereux d'employer en injections intrarachidiennes des solutions destinées à l'injection intramusculaire et simplement étendues de sérum physiologique pour les ramener au taux de 0,85 p. 100. La guérison a été foudroyante dans les six observations personnelles suivantes :

Observation I.

Méningite cérébro-spinale.

D... (Christiane), 16 ans, jusqu'alors en parfaite santé, tombe brusquement, le 26 février 1940, à 16 heures, dans un état caractérisé par des alternatives de délire et de coma complet, sans fièvre. Un médecin consulté diagnostique une simple crise nerveuse et porte un pronostic favorable. Ce n'est que le lendemain, le 27 février, à 11 heures, que, devant la persistance de cet état, il conseille l'hospitalisation.

A son entrée à l'hôpital, le 27 janvier, à 15 heures, on constate un syndrome méningé typique : contractures généralisées, signe de Kernig, raideur de la nuque, myalgie des membres inférieurs. La malade vomit et, dans son délire, se plaint d'une violente céphalée. La température est de 38°. La ponction lombaire, difficile en raison des contractures et du délire, donne issue à un liquide céphalo-rachidien très purulent, présentant, après quelques minutes de repos, un dépôt abondant jaunâtre, et qui, à l'examen direct, contient des polynucléaires et des lymphocytes en grande quantité

et bien conservés, ainsi que de nombreux méningocoques extracellulaires. On trouve à l'examen chimique de ce liquide : hyperalbuminose, 2 g. 20; abaissement des chlorures, 6 g. 90; glucose indosable (réaction du biuret).

Un examen hématologique est également pratiqué (cf. *infra*).

Le traitement immédiat consiste en injections intramusculaires de 4 g. de Soludagénan et sous-cutanées de Spartocamphre.

Le 28 février, les signes cliniques persistent. Le liquide céphalo-rachidien est aussi trouble que la veille, contient encore de nombreux méningocoques et polynucléaires, 2 g. d'albumine, 7 g. de chlorures. Dans les urines, il y a 0 g. 70 d'albumine.

Soludagénan intramusculaire, 4 g. (soit 1 g. toutes les six heures). Gardénal, deux injections intramusculaires de 0 g. 20. Au cours de la nuit suivante, la malade dort.

Le 29 février, elle est moins confuse. Le liquide céphalo-rachidien présente un aspect moins trouble. L'examen microscopique est sans changement. On note une amélioration clinique : albumine, 1 g. 60; chlorures, 7 g. 60.

Même traitement : Soludagénan, 4 g.; gardénal soluble, 0 g. 40.

Le 1er mars, pour la première fois, la malade est lucide. Les signes méningés sont en régression. Eruption d'herpès sur le visage (périlabial). Pas de ponction lombaire; même traitement.

Le 2 mars, l'amélioration s'accentue. Le liquide céphalo-rachidien est stérile et contient des polynucléaires et de nombreuses cellules mononucléés. Dans l'ensemble, les éléments cellulaires sont diminués. Soludagénan, 3 g.

Le 3 mars, l'amélioration persiste. Liquide d'aspect normal, stérile, contenant quelques lymphocytes; albumine, 0 g. 42; glucose, 0 g. 52; chlorures, 7 g. 20; Soludagénan, 3 g.

Les jours suivants, les signes méningés diminuent progressivement. Le 9 mars, ils ont complètement disparu. On a injecté :

2 g. de Soludagénan le 4 mars;
2 g. de Soludagénan le 5 mars;
1 g. de Soludagénan le 6 mars.

Dose totale de Soludagénan injecté, 27 g.

La température, qui s'était abaissée dès l'entrée à la normale,

a oscillé entre 38° et 39° les 3 et 4 mars, puis est redevenue normale en deux jours.

Les examens hématologiques pratiqués ont donné les résultats suivants :

	Avant traitement 27 février	Après 12 gr. de Solu-dagénan 1er mars	Après 19 gr de Solu-dagénan 4 mars	Après 27 gr. de Solu-dagénan 9 mars	19 mars
Globules rouges ..	5.000.000	4.500.000	4.416.000	4.644.000	5.184.000
Globules blancs ..	34.000	26.000	16.000	16.000	10.000
Poly neutro	81 %	71 %	67 %	55 %	55 %
Lympho	13 %	18 %	24 %	36 %	34 %
Mono	6 %	11 %	9 %	9 %	11 %

En somme, au cours du traitement, on note une chute globulaire importante, portant surtout sur les leucocytes. Il est remarquable d'observer que les lymphocytes ont considérablement augmenté en valeur absolue et relative.

En résumé, une jeune fille de 16 ans présente brusquement une méningite cérébro-spinale des plus sévères du point de vue clinique et bactériologique. La guérison est obtenue en onze jours à la suite d'un traitement composé exclusivement de Soludagénan (27 g.), calmants (gardénal), toni-cardiaques et ponctions lombaires décompressives et évacuatrices du pus rachidien.

Observation II.

Méningite cérébro-spinale.

D..., Annamite, âgé de 25 ans, travaillant à la Poudrerie de Saint-Médard, est hospitalisé, le 20 décembre 1939, dans le service de M. le Professeur Carles, pour céphalée violente, vomissements, constipation et subdélire. L'interrogatoire est quasi impossible, le malade ne parlant pas le français. On note à l'entrée : température

axillaire, 37°6; pouls, 120. Herpès de l'oreille droite, raideur de la nuque considérable, signe de Kernig très positif. L'agitation est telle que l'on doit camisoler le malade sitôt l'examen terminé. La ponction lombaire immédiate donne issue à un liquide céphalo-rachidien hypertendu, franchement purulent, contenant des méningocoques et des polynucléaires très nombreux et peu altérés.

Par ailleurs, il existe une albuminurie légère (0,08).

Le traitement consiste en injections sous-cutanées de Soludagénan aux doses suivantes :

4 g. les 21 et 22 décembre;
5 g. le 24 décembre;
3 g. le 24 décembre;
2 g. le 25 décembre;
1 g. les 26 et 27 décembre.

Dose totale, 20 g.

A la suite de ce traitement :

— les signes cliniques persistent sans changement les 22 et 23 décembre, puis ils s'atténuent progressivement, et, le 1er janvier, ils ont complètement disparu;

— le liquide céphalo-rachidien est encore purulent le 22 décembre, contenant des polynucléaires et des méningocoques;

— le 23 décembre, il est à peine louche, ne contient plus que quelques polynucléaires, mais aucun germe microbien;

— le 27 décembre, il est d'aspect normal, stérile, renferme des lymphocytes et des polynucléaires bien conservés et en nombre équivalent.

Jusqu'au 24 décembre, la température est normale et le pouls rapide (120-130). On note, du 24 au 31 décembre, des oscillations thermiques (entre 37° et 39°4). La température redevient ensuite normale. Dans le même temps, le pouls décrit une évolution parallèle.

Des examens hématologiques répétés, pratiqués afin de suivre l'action du Soludagénan, n'ont montré que de légères modifications dans le sens d'une chute des taux des leucocytes, portant principalement sur les polynucléaires neutrophiles.

	21 décembre	23 décembre	27 décembre
Hématies	5.700.000	5.750.000	5.696.000
Leucocytes	40.000	12.000	8.000
Lympho	5 %	20 %	15 %
Mono	3 %	2 %	10 %
Poly neutro	92 %	78 %	73 %
Poly éosino	—	—	1 %
Myélocytes	—	—	1 %

En résumé, il s'agissait d'une méningite méningococcique typique qui guérit très rapidement à la suite d'un traitement par des injections intra-musculaires de Soludagénan.

Observation III.

Méningite cérébro-spinale.

N..., 27 ans, Annamite, travaillant à la Poudrerie de Saint-Médard, entre, le 19 mars 1940, dans le service de M. le Professeur Carles, avec le diagnostic de courbatures fébriles. On note à l'examen immédiat : température, 38°6; pouls, 86; respiration à type de Cheyne-Stokes. Le signe de Kernig est positif; il existe de la raideur de la nuque, des contractures généralisées. Le malade est couché en chien de fusil, se plaint d'une céphalée violente et présente des vomissements fréquents. La ponction lombaire donne issue à un liquide céphalo-rachidien purulent contenant des méningocoques abondants et des polynucléaires.

On institue immédiatement un traitement par des injections intramusculaires de Soludagénan aux doses suivantes :

4 g. les 19 et 20 janvier;
3 g. les 21 et 22 janvier;
2 g. les 23 et 24 janvier;
1 g. les 25 et 26 janvier.

Dose totale, 20 g.

L'amélioration clinique est très rapide. En quatre jours, les signes méningés disparaissent complètement; la température rede-

vient normale ainsi que l'état général. Une deuxième ponction lombaire faite le lendemain de l'entrée (20 janvier) ramène encore un liquide purulent, mais dans lequel les méningocoques ont notablement diminué. Par la suite, le malade refuse les ponctions lombaires.

En résumé, méningite cérébro-spinale des plus typiques, confirmée par l'examen bactériologique, guérissant en quatre jours à la suite d'un traitement composé exclusivement de Soludagénan.

Observation IV.

Méningite cérébro-spinale.

(Malade de M. le docteur Desqueyroux.)

P... (Jacques), 17 ans, entre, le 18 mars 1940, à l'Hôpital Saint-André, dans le service de M. le Docteur Desqueyroux, pour un syndrome méningé typique : température, 37°8; trépied méningé.

A la ponction lombaire, liquide céphalo-rachidien purulent, hypertendu, stérile, contenant 235 éléments par millimètre cube à la cellule de Nageotte. Polynucléaires bien conservés. Albumine, 1 g. 05; glucose, 0 g. 43; chlorures, 6 g. 90.

Le traitement consiste en injections intramusculaires de Soludagénan aux doses suivantes :

4 g. par jour les 19 et 20 mars (1 g. toutes les six heures);
3 g. par jour les 21 et 22 mars;
2 g. par jour les 23 et 24 mars;
1 g. par jour les 25 et 26 mars.

Dose totale injectée, 20 g.

Sous l'influence de ce traitement, la température, qui le 19 mars atteint 38°6-39°, tombe le 20 mars à la normale et s'y maintient. Les signes méningés s'atténuent progressivement, et, le 22 mars, ils ont complètement disparu.

Deux autres ponctions lombaires sont pratiquées les 20 et 22 mars. Le liquide céphalo-rachidien contient encore, le 22 mars,

88 éléments par millimètre cube (quelques polynucléaires, lymphocytes prédominants); absence de flore microbienne; albumine, 0 g. 65; glucose, 0 g. 50; chlorures, 7 g. 10.

Les urines ne contiennent pas d'éléments anormaux durant toute la maladie. On note une débâcle urinaire au moment de la guérison clinique (3 l. le 24 mars; 4 l. le 25 mars).

Des examens de sang ont été pratiqués, qui montrent un abaissement passager des globules rouges et une diminution durable des globules blancs portant sur les polynucléaires neutrophiles. Le nombre des lymphocytes a augmenté de façon absolue et relative.

	21 mars après 8 gr. de Soludagénan	26 mars après 19 gr. de Soludagénan	4 avril convalescence
Hémoglobine	80 %	70 %	90 %
Hématies	3.880.000	3.100.000	4.000.000
Leucocytes	20.000	15.000	10.000
Poly neutro	86 %	72 %	59 %
Eosino	—	1 %	1 %
Lymphocytes	—	4 %	2 %
Monocytes	14 %	23 %	38 %

En résumé, il s'agit d'une méningite cérébro-spinale à liquide stérile (mais on n'a fait ni culture, ni séro-diagnostic) qui a guéri très rapidement à la suite d'un traitement par le Soludagénan.

Observation V.

Méningite cérébro-spinale et broncho-pneumonie.

N..., Annamite, âgé de 25 ans, travaillant à la Poudrerie de Saint-Médard, entre d'urgence, le 5 janvier 1940 au soir, pour un syndrome méningé classique, associé à une broncho-pneumonie pseudo-lobaire droite : céphalée, raideur de la nuque, constipation, signe de Kernig, matité de la base droite, râles sous-crépitants, souffle tubo-pleural, râles de bronchite disséminés dans les deux poumons. Température, 39°5; pouls, 120. La ponction lombaire

permet de retirer un liquide céphalo-rachidien hypertendu, trouble, contenant des polynucléaires nombreux et très altérés. A l'examen direct, il n'a pas été vu de germes. On n'a pas fait de culture du liquide.

Le traitement a consisté en injections intramusculaires de Soludagénan aux doses suivantes :

4 g. dans la nuit du 5 et la journée du 6 janvier;
3 g. les 7 et 8 janvier;
2 g. les 9 et 10 janvier;
1 g. les 11 et 12 janvier.

Dose totale, 20 g.

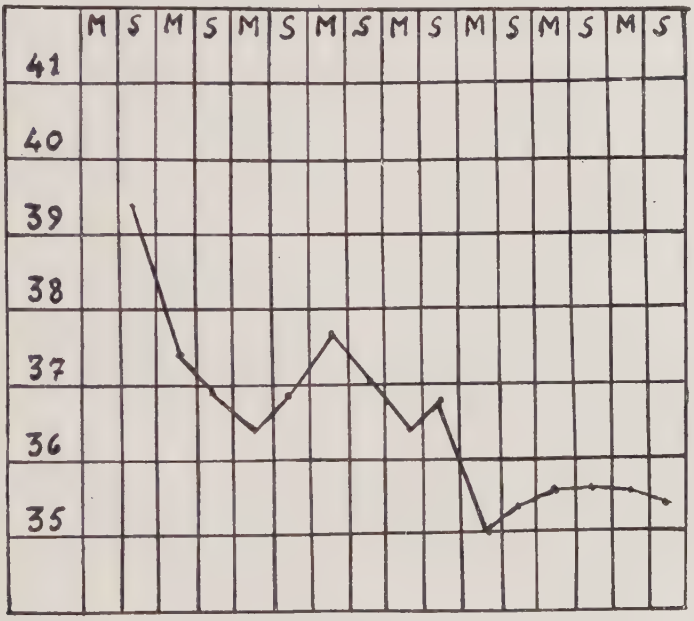


Fig. 1.

A la suite de ce traitement, les signes méningés s'atténuent le 6 janvier et disparaissent complètement le 7; le liquide céphalo-rachidien est encore trouble le 6 janvier, contient de nombreux polynucléaires altérés et toujours pas de germes. Le 8 janvier, il est clair, contient moins d'éléments cellulaires (110 par mm³ à la cellule de Nageotte); ce sont des lymphocytes et des polynucléaires intacts et en proportions équivalentes.

Au point de vue broncho-pulmonaire, dès le 6 janvier (le traitement est seulement commencé depuis la veille au soir), les signes ont complètement disparu; il persiste seulement une légère diminution de la respiration du poumon droit.

La courbe thermique traduit cette amélioration véritablement foudroyante. Le 6 janvier, température à 37°4-36°8, puis normale, sauf un léger clocher à 37°6 le 8 janvier. Il faut signaler, du 10 au 12 janvier, une hypothermie considérable (35°-35°4) ainsi qu'une chute du pouls à 60-70, descendant même jusqu'à 54 le 9 janvier.

Durant la maladie, les urines contiennent des traces d'albumine et de glucose. Les examens hématologiques n'ont rien révélé de spécial.

En résumé, ce malade présentait à la fois une méningite et une broncho-pneumonie pseudo-lobaire, qui ont guéri d'une façon foudroyante à la suite d'un traitement par le Soludagénan.

Il semble bien qu'il se soit agi d'une méningite purulente à méningocoques, disparus ou momentanément invisibles à l'examen direct, le malade venant d'une localité où la méningite cérébro-spinale est endémique. (Nous savons qu'à l'heure actuelle il y en a une quinzaine de cas.)

Observation VI.

Méningite cérébro-spinale.

D... (Emile), 17 ans, entre dans le service le 23 mai 1940 pour une céphalée durant depuis une dizaine de jours, qu'il attribue à deux traumatismes crâniens.

A l'examen, on se trouve en présence d'un malade dont l'état général semble satisfaisant. On note une raideur de la nuque très marquée et un signe de Kernig légèrement positif. La température est à 38°8. La ponction lombaire pratiquée donne issue à un liquide céphalo-rachidien légèrement trouble, avec réaction leu-

cocytaire extrêmement importante et rares diplocoques du type méningocoque.

Le traitement consiste en injections intramusculaires de Soludagénan aux doses suivantes :

4 g. les deux premiers jours;
3 g. les troisième et quatrième jours;
2 g. les cinquième et sixième jours;
1 g. les septième et huitième jours.

Dose totale, 20 g.

A la suite de ce traitement, l'amélioration est très rapide. La température diminue et tombe à la normale le quatrième jour. Parallèlement, les signes cliniques s'atténuent et ont complètement disparu le cinquième jour. Une ponction lombaire pratiquée le sixième jour donne issue à un liquide clair contenant d'assez nombreux lymphocytes et cellules mononucléées du type endothélial, quelques polynucléaires, mais pas de germes.

En résumé, méningite cérébro-spinale typique, qui a guéri rapidement à la suite d'un traitement par le Soludagénan.

Le geste pour ainsi dire rituel, réflexe, de l'injection intrarachidienne de sérum antiméningococcique dès la constatation d'un liquide céphalo-rachidien purulent à la ponction lombaire, devrait donc être remplacé, croyons-nous, par l'institution immédiate de la sulfamidothérapie associée aux fonctions lombaires répétées évacuatrices du liquide, tant que celui-ci reste purulent.

Septicémie a méningocoques. — Par ailleurs, on connaît la gravité de la *septicémie à méningocoques*, dont le pronostic était quasi fatal jusqu'à ces dernières années. Or, Dimson vient de publier une observation intéressante de méningococcémie qui fut rapidement influencée par le 693. La maladie, évoluant depuis huit semaines, était caractérisée par des accès de fièvre, des arthralgies, des nodules cutanés et une hémoculture positive.

L'administration de 693 fut suivie aussitôt d'une apyrexie qui persista. Quarante-huit heures après le début du traitement, l'hémoculture devint négative, et elle le resta (cinq hémocultures successives). Nodules cutanés et arthralgies disparurent en deux jours. Le traitement fut poursuivi une semaine; la guérison complète survint en deux semaines.

III. — *Pneumococcies.*

Les infections à pneumocoques sont parmi celles qui guérissent le mieux par le Dagénan. Expérimentalement, Whitby a montré que la souris recevant 1 mg. de 693 par gramme de poids, après une injection de 50.000 pneumocoques type I, mortelle pour le témoin en vingt-quatre heures, est protégée dans 93 p. 100 des cas, alors que ce pourcentage n'est que de 57 p. 100 pour le 1162 F dans les mêmes conditions.

De nombreux cas de guérison de pneumonies par le 693 ont été publiés. Ainsi Evans et Gaisford ont rapporté, les premiers, une série de 100 cas de pneumonies (dues le plus souvent au pneumocoque I) traitées par le Dagénan avec 8 p. 100 de mortalité, alors que, dans le même temps, une série identique de 100 cas traités par les moyens classiques fournissait une mortalité de 27 p. 100.

Agranat, Dreosti et Ordman, dans un très intéressant rapport, signalent que chez des Européens de Johannesburg, les pneumoniques traités au Dagénan ont présenté une mortalité de 7 p. 100 et que la crise s'est produite au deuxième jour du traitement dans 60 p. 100 des cas, tandis que, dans le groupe de contrôle, la mortalité était de 22 p. 100 et la défervescence se produisait au plus tôt le troisième jour.

Chez les indigènes, le résultat fut comparable : mortalité de 8 p. 100 et 52 p. 100 de crises effectuées dans les trois premiers jours contre 18 p. 100 et 27 p. 100 respectivement dans le groupe de contrôle.

De même, à City Deep, 100 pneumonies furent soignées

avec une mortalité nulle contre 4 p. 100 dans la série de contrôle.

Citons aussi les intéressantes observations de Telling et Oliver, R. Benda, Dyke et Reid, Farnworth Anderson, Flippin, Popper, Lockwood et Schwartz, Olmer, Abignoli et Gastaud.

Dans tous ces cas, le pourcentage de guérison est considérable (90 à 100 p. 100), et la durée de la maladie est abrégée, la « crise » survenant souvent quarante-huit heures après le début du traitement.

Plusieurs médecins coloniaux, Fart, Ferry et Berge, Longe et Benderitter, ont obtenu des résultats remarquables en traitant par le 693 les pneumonies des Noirs, dont on sait la gravité. Ces auteurs pensent avoir enfin dans le 693 l'agent puissant nécessaire pour modifier l'évolution grave habituelle de la pneumonie dans la race noire et diminuer sa haute mortalité.

Dans la *broncho-pneumonie*, les résultats sont également excellents, comme le montrent les observations de Nicol, Wilson et nos cas personnels suivants :

Observation VII.

Broncho-pneumonie.

L... (Roger), 27 ans, boulanger, entre dans le service, le 22 janvier 1940, pour une broncho-pneumonie. Depuis dix jours, il était soigné pour une bronchite banale. Le 20 janvier, il prend froid et se couche avec une température de 39°6, un point de côté violent siégeant à la base de l'hémithorax gauche et entraînant une dyspnée considérable.

A l'examen immédiat, la base gauche présente de la matité, des râles crépitants et un souffle tubo-pleural très intense. La température est de 39°6. On fait absorber au sujet 3 g. de Dagénan les 22 et 23 janvier, puis, le malade vomissant, on continue le traitement sous forme d'injections de Soludagénan : 2 g. les 24 et 25 janvier et 1 g. les 26 et 27 janvier (dose totale, 12 g.).

L'évolution est extrêmement rapide. Dès le lendemain 23 janvier, la température tombe à 37°6-36°8; pusi elle reste normale (fig. 2).

Les signes pulmonaires diminuent très vite. En trois jours, ils ont complètement disparu. Le malade est considéré comme guéri le 25 janvier et le traitement n'est poursuivi pendant les deux jours suivants que par mesure de prudence.

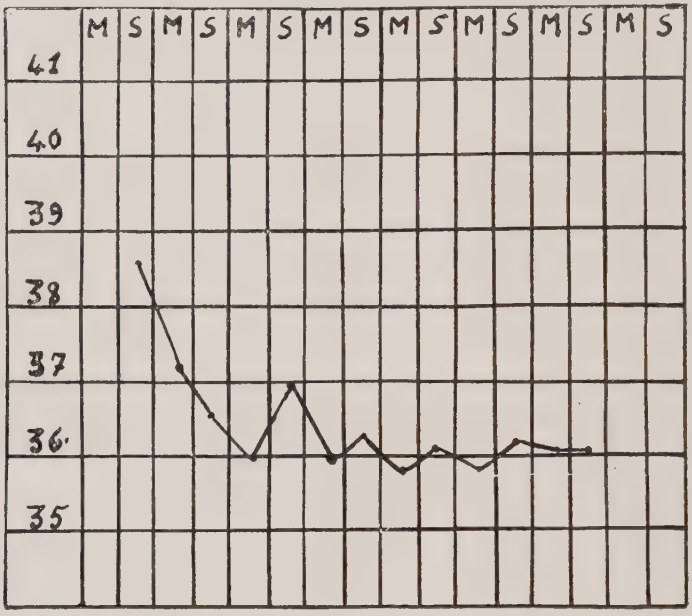


Fig. 2.

Voici le résultat des examens hématologiques pratiqués avant et après traitement :

	Avant Dagénan 22 janvier	Après Dagénan 9 février
Hématies	3.960.000	3.780.000
Leucocytes	22.000	4.800
Poly neutro	92 %	56 %
Poly baso	—	1 %
Lympho	4 %	33 %
Mono	4 %	10 %

On enregistre donc une chute globulaire, légère pour les hématies, mais considérable pour les leucocytes. On note également une diminution importante des polynucléaires neutrophiles et, parallèlement, une augmentation considérable, absolue et relative, des lymphocytes de 4 p. 100 à 33 p. 100.

En résumé, broncho-pneumonie aiguë, chez un homme de 27 ans, complètement guérie en quatre jours à la suite d'un traitement par le Dagénan.

Observation VIII.

Broncho-pneumonie.

L..., 21 ans, docker, est hospitalisé, le 2 février 1940, pour une broncho-pneumonie dont le début remonte à quatre jours. A la suite d'un refroidissement, le malade a ressenti un point de côté gauche très douloureux, de la dyspnée, de la toux, une expectoration rouillée; signes généraux importants : asthénie, vomissements, céphalée, courbature.

A son entrée dans le service, on trouve au niveau de la partie moyenne du poumon gauche un foyer de broncho-pneumonie. La température est de 39°6. Il existe de légers signes méningés : Kernig faiblement positif, vomissements, céphalée.

Traitement par la révulsion, les toni-cardiaques et le Dagénan *per os* aux doses suivantes :

3 g. le 3 février;
2 g. 50 le 4 février;
2 g. le 5 février;
1 g. le 6 février.

Dose totale, 8 g. 50.

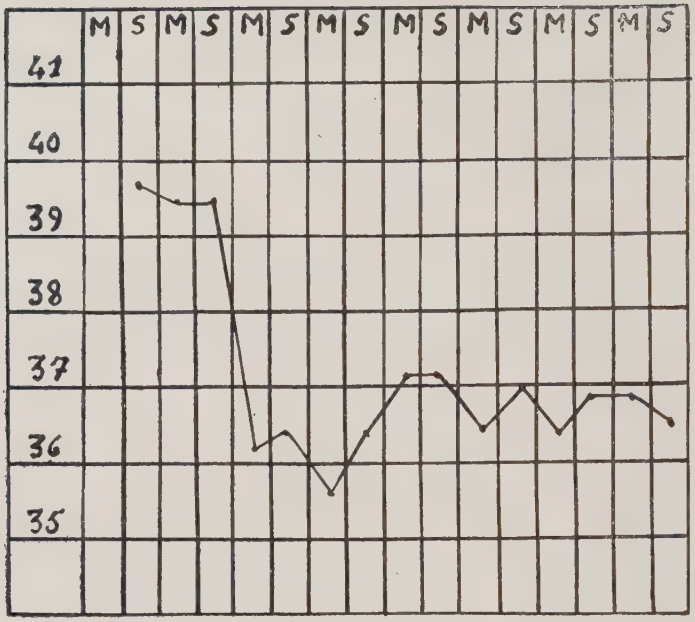


Fig. 3.

Le 3 février, la température est encore de 39°4. Elle tombe brusquement à la normale le 4 février et s'y maintient par la suite (fig. 2). Les signes pulmonaires s'atténuent le 4 février et ils ont complètement disparu le 5 février.

Voici le résultat des examens hématologiques pratiqués avant et après chimiothérapie :

	Avant Dagénan 3 février	Après Dagénan 8 février
Hémoglobine	90 %	95 %
Hématies	4.020.000	4.700.000
Leucocytes	30.000	9.600
Poly neutro	83 %	69 %
Eosino	—	1 %
Lympho	17 %	28 %
Mono	—	2 %

Les modifications hématologiques sont donc caractérisées par une augmentation légère du taux de l'hémoglobine et des hématies

et par une forte diminution des leucocytes, une chute des polynucléaires neutrophiles et une augmentation relative des lymphocytes.

En résumé, broncho-pneumonie avec réaction méningée qui a guéri en trois jours à la suite d'un traitement par des doses faibles de Soludagénan.

Observation IX.

Broncho-pneumonie.

H..., Annamite, âgé de 24 ans, travaillant à la Poudrerie de Saint-Médard, présente à son entrée dans le service, le 7 décembre 1939, un foyer de broncho-pneumonie pseudo-lobaire gauche : matité, râles sous-crépitants et souffle tubo-pleural; râles bronchiques disséminés dans les deux poumons. Prise de tout le lobe inférieur gauche, apparence à l'auscultation de pneumonie lobaire. Température, 39°8-40°6; pouls, 120-132. Les crachats contiennent des pneumocoques et des polynucléaires. Il existe une légère albuminurie : 0 g. 08 par litre.

Le traitement consiste en injections de Solucamphre et d'Eucalyptine.

Le lendemain 8 décembre, le foyer initial subsiste et un deuxième foyer apparaît à la base droite, permettant d'écarter la pneumonie et d'affirmer l'existence d'une broncho-pneumonie pneumococcique. Température, 39°4-40°4; pouls, 124-128.

Traitement : Dagénan *per os*, 1 g. 50 les 8, 9 et 10 décembre; digitale du 8 au 12 décembre; Solucamphre et Eucalyptine.

L'amélioration est foudroyante. Le 9 décembre, tous les signes broncho-pulmonaires ont disparu, sauf le souffle de caractère tubo-pleural, qui est très atténué et qui disparaît deux jours après; le pouls et la température tombent à la normale pour ne plus la dépasser. On enregistre même une chute thermique importante à 35°6 le 11 décembre, ainsi qu'une bradycardie inquiétante à 42

le 12 décembre, nécessitant d'urgence un traitement toni-cardiaque énergique.

En résumé, broncho-pneumonie pseudo-lobaire typique à foyers multiples qui a guéri très rapidement à la suite d'un traitement par de faibles doses de Dagénan, après avoir présenté dans la convalescence des phénomènes de dépression cardiaque.

Observation X.

Broncho-pneumonie.

N... (Germaine), 27 ans, domestique, entre dans le service le 4 mai 1940 pour une broncho-pneumonie grave. L'état général est alarmant : délire, cyanose, dyspnée très intense; gros râle trachéal, pouls petit filant.

A l'examen, on note de la matité au niveau du sommet gauche, des râles sous-crépitants et un souffle tubo-pleural. On entend des ronchus et des sibillances disséminés dans les deux champs pulmonaires. Aux deux bases, des râles de congestion témoignent d'une bronchoplégie très intense. La température est à 38°2.

Traitement par la révulsion, les toni-cardiaques, l'ergotine pour lutter contre la bronchoplégie et le Dagénan *per os* aux doses suivantes :

3 g. les trois premiers jours;
2 g. le quatrième et le cinquième jour;
1 g. le sixième et le septième jour.

Dose totale, 15 g.

A la suite de ce traitement, la température baisse progressivement pour revenir à la normale le sixième jour. Le râle trachéal disparaît le deuxième jour et les signes d'auscultation ont disparu le sixième jour, sauf une matité de la base droite qui persiste quelques jours. Une ponction pleurale exploratrice pratiquée le quatorzième jour ne ramène aucun liquide, et le vingtième jour les signes pulmonaires ont complètement disparu.

Voici le résultat des examens hématologiques pratiqués avant et après chimiothérapie :

	Avant Dagénan 4 mai	Après Dagénan 14 mai
Hémoglobine	80 %	85 %
Hématies	3.400.000	4.584.000
Leucocytes	28.000	8.000
Lympho	10 %	14 %
Mono	2 %	18 %
Poly neutro	88 %	68 %

En résumé, broncho-pneumonie grave qui a guéri à la suite d'un traitement par le Dagénan.

Observation XI.

Broncho-pneumonie.

M... (Pierre), 18 ans, est hospitalisé le 19 juin pour une broncho-pneumonie dont le début remonte à six jours. Le malade s'est senti fatigué, a perdu l'appétit et a eu un violent point de côté siégeant à la partie moyenne de l'hémithorax gauche. A son entrée à l'hôpital, il est dans un état de prostration extrême. La température est à 39°8, la dyspnée est très intense et le pouls est petit et rapide.

A l'examen, on trouve au niveau de la partie inférieure du poumon gauche un gros foyer de broncho-pneumonie avec matité, râles sous-crépitants et souffle tubo-pleural.

Traitement par la révulsion, les toni-cardiaques et le Dagénan *per os* aux doses suivantes :

3 g. les 19 et 20 juin;
2 g. les 21 et 22 juin;
1 g. les 23 et 24 juin.

Dose totale, 12 g.

A la suite de ce traitement, l'amélioration est foudroyante. Dès le lendemain de son entrée, la température tombe à la normale

et s'y maintient par la suite. Les signes pulmonaires s'atténuent le 20 juin et ont complètement disparu le 22 juin.

Voici le résultat des examens hématologiques pratiqués avant et après chimiothérapie :

	Avant Dagénan 19 juin	Après Dagénan 25 juin
Hémoglobine	90 %	90 %
Hématies	5.120.000	5.150.000
Leucocytes	34.000	6.000
Poly neutro	90 %	62 %
Poly éosino	1 %	4 %
Lympho	3 %	26 %
Mono	6 %	8 %

En résumé, broncho-pneumonie qui a guéri en deux jours à la suite d'un traitement par le Dagénan à doses faibles.

Observation XII.

Broncho-pneumonie.

M..., Algérien, entre à l'hôpital le 5 mai 1940 avec une température à 40°2, une céphalée violente et un point de côté siégeant au niveau de la partie moyenne de l'hémithorax gauche.

A l'examen, au niveau de la partie moyenne du poumon gauche, on trouve un foyer de broncho-pneumonie avec matité, râles sous-crépitants et souffle tubo-pleural.

Traitement par la révulsion, les toni-cardiaques et le Dagénan *per os* aux doses suivantes :

4 g. les 6 et 7 mai;
3 g. les 8 et 9 mai;
2 g. le 10 mai.

A la suite de ce traitement, les signes pulmonaires s'atténuent et ont complètement disparu le 8 mai. La température baisse rapidement et devient normale le 8 mai. On note un petit clocher à 38° le 10 mai, mais la température redevient normale le 11 mai et s'y maintient jusqu'au 23 mai. A cette date, on note un clocher

thermique à 38°5. A l'examen, on trouve des signes de pleurésie au niveau de la base gauche, et une ponction exploratrice pratiquée alors permet de retirer un liquide citrin contenant des cellules endothéliales en assez grand nombre, quelques lymphocytes, quelques polynucléaires, mais pas de germes. A cette date, on reprend alors le traitement par le Dagénan *per os* aux doses suivantes :

4 g. les 23 et 24 mai;
3 g. les 25 et 26 mai.

A la suite de ce traitement, la température redevient normale dès le premier jour; l'épanchement se résorbe peu à peu et le malade part guéri le 17 juillet 1940.

En résumé, broncho-pneumonie guérie par le Dagénan, compliquée par la suite de pleurésie séro-fibrineuse, qui se résorbe rapidement à la suite d'un second traitement par le Dagénan.

Voici, d'autre part, une observation intéressante concernant un *abcès du poumon* à pneumocoques, résistant aux traitements habituels (alcool, électrargol, eucalyptine, postural drainage, etc.) et qui a remarquablement guéri à la suite d'absorption de 12 g. de 693.

Observation XIII.

Abcès du poumon.

R... (André), 66 ans, cultivateur, présente brusquement, le 15 octobre 1939, à la suite d'un refroidissement, une violente douleur à la partie moyenne de l'hémithorax gauche, douleur à type de griffe, provoquée par les mouvements respiratoires, entraînant de la dyspnée et accompagnée d'une expctoration sanguinolente. Au cours des jours suivants, la douleur s'atténue, mais la dyspnée persiste jusqu'au 3 novembre, jour de l'hospitalisation. Pendant ces dix-huit jours, les crachats, d'abord rouges, deviennent très abondants, fétides, verdâtres, et sont émis parfois sous forme de vomique. La température est élevée (38°-39°); les signes généraux sont importants.

Le traitement suivi à domicile (révulsion, potion) ne l'ayant pas soulagé, le malade entre dans le service le 3 novembre 1939.

A l'entrée, il présente : dyspnée intense, point de côté thoracique gauche, expectoration abondante (deux crachoirs par jour), verdâtre, nummulaire, fétide; température, 38°8; pouls, 120. On

Fig. 4.

note au niveau de l'hémithorax gauche : diminution de l'amplitude respiratoire, diminution des vibrations vocales, matité. A l'auscultation, dans la moitié supérieure, la respiration est abolie; dans la moitié inférieure, quelques gros râles sous-crépitants, des frottements pleuraux et un petit souffle aux deux temps à type de souffle de condensation.

Les crachats contiennent des germes variés où prédomine le pneumocoque. La radiographie (fig. 4) montre une image hydro-aérique, ovale, à grand axe vertical (avec ligne horizontale à la

limite de la zone liquidienne), de la partie moyenne du poumon gauche faisant penser, du fait de l'aspect frangé de la partie interne et de l'apparence de condensation corticale de toute la partie

Fig. 5

inférieure, à un abcès du poumon du volume du poing. L'examen des autres appareils ne révèle rien de spécial (sauf une légère albuminurie de 0 g. 04).

Le traitement consiste en

1° Injections intraveineuses d'alcool (10 cm³ par jour) du 5 au 16 novembre;

2° Eucalyptine sous-cutanée (une ampoule par jour) du 16 au 29 novembre;

3° Electrargol intramusculaire (5 cm³) les 16, 18, 20 et 22 novembre;

4° Postural drainage, sans grand effet pendant une quinzaine de jours.

Le 26 novembre, la température qui avait oscillé jusqu'alors entre 37 et 38°6, monte brusquement à 39°2-38°, et on trouve un foyer de râles sous-crépitants à la partie moyenne du poumon droit sur une surface d'une paume de main. On fait absorber au malade du Dagénan aux doses suivantes :

2 g, les 26 et 27 novembre;
1 g. les 28, 29 et 30 novembre.

Dose totale, 7 g.

A la suite de ce traitement, le foyer broncho-pulmonaire disparaît et les signes du poumon gauche s'atténuent. La température baisse (37°-37°4). On continue les injections d'eucalyptine ainsi que le postural drainage.

Le 8 décembre, la température remonte à 38°-38°6 et les signes réapparaissent au niveau du poumon gauche. Nouveau traitement par le Dagénan du 14 au 17 décembre (dose totale, 5 g.), à la suite duquel les signes disparaissent en totalité, mise à part une légère diminution de la respiration du poumon gauche.

Une nouvelle radiographie (fig. 5) pratiquée le 13 janvier 1940 montre la disparition de l'image hydro-aérique. Il ne persiste plus qu'une petite image de scissurite gauche.

Des examens hématologiques pratiqués avant et après les deux traitements par le Dagénan ont permis de noter les deux fois une chute des hématies et des polynucléaires neutrophiles.

Premier traitement :

	Avant Dagénan 14 décembre	Après Dagénan 18 décembre
Hématies	3.396.000	2.970.000
Leucocytes	12.000	7.000
Lympho	24 %	22 %
Mono	7 %	12 %
Poly neutro	67 %	65 %
Poly éosino	2 %	1 %

Deuxième traitement :

	Avant Dagénan 25 novembre	Après Dagénan 31 novembre
Hématies	3.624.000	3.280.000
Leucocytes	12.000	15.000
Lympho	8 %	46 %
Mono	10 %	1 %
Poly neutro	80 %	50 %
Poly éosino	2 %	3 %

La guérison semble actuellement obtenue.

En résumé, un malade de 66 ans, présentant des signes d'abcès du poumon gauche, a été traité par deux séries de Dagénan et a guéri complètement après avoir subi des modifications sanguines assez importantes (anémie et hypogranulocytose).

Méningites a pneumocoques. — Dernièrement, Marquezy rappelait à la Société médicale des hôpitaux de Paris la gravité des méningites à pneumocoques, dont la sérothérapie spécifique n'avait jamais permis la guérison. Il a été observé deux cas de méningites à pneumocoques chez l'enfant guéries à la suite d'injections intrarachidiennes d'électrargol (J. Carles, 1915). De nombreuses observations viennent d'être publiées concernant la guérison rapide par le Dagénan de méningites à pneumocoques. Citons les cas rapportés : en Angleterre, par Reid et Dyke, Robertson, Cunningham, Raman; en Amérique, par Barnett et Hartmann, Cutts, Gregory et West; en France, enfin, par Moulonguet et Lemoyne et Bolsinger.

Il est bon, dans les méningites, qu'elles soient dues au pneumocoque ou au méningocoque, de toujours *désinfecter le nasopharynx* des malades, et celui des personnes qui les approchent, afin d'éviter la dissémination de la maladie, en stérilisant les porteurs de germes. Dans ce but, nous faisons pulvériser systématiquement dans le nez, à l'aide d'un atomiseur, du Soludagénan ou une solution de comprimés de

Dagénan dans du sérum physiologique. On peut aussi employer avec avantage le 1162 F (Exo-Septoplix).

Septicémies a pneumocoques. — En général, les septicémies à pneumocoques se sont montrées réfractaires au traitement par le 1162. Dyke a publié une observation de septicémie à pneumocoque chez une femme de 61 ans qui a guéri rapidement par le 693. J. Ducuing a également publié une observation semblable chez un enfant de 27 mois. Malheureusement, l'action du Dagénan n'est pas constante, et il est des cas où l'amélioration n'est que passagère, surtout lorsqu'il existe une endocardite qui entretient la septicémie, comme dans l'observation de M. H. Bénard, Merklen et Pequignot.

Péritonites a pneumocoques. — Des cas de guérison de péritonites à pneumocoques ont été rapportés par Barnett et Hartmann, par Teasdale, par Guéret.

IV. — *Gonococcies.*

Les infections à gonocoques fournissent, comme les précédentes, un pourcentage considérable de guérisons par le 693. « Un nouveau produit, le 693, semble un progrès incontestable. » (Gougerot, rapport de la III[e] Conférence française de la blennorragie.)

Dans la *blennorragie aiguë*, les sulfamides peuvent être employés seuls — mais des doses élevées sont nécessaires — ou bien associés à la méthode des grands lavages — et donnés alors à doses plus faibles.

Dans le premier cas, on donnera en moyenne :

— du 1162-F :

4 g. par jour la première semaine;
3 g. par jour la deuxième semaine.

— surtout du 693 :

3 g. par jour pendant les trois premiers jours;
2 g. par jour pendant les trois jours suivants;
1 g. par jour pendant les trois derniers jours.

Au cours du traitement, les malades doivent être *immobilisés* à la chambre — ou même au lit — soumis à un régime hypotoxique et à une surveillance quotidienne du sang et des urines. Lorsque le malade désire absolument un traitement ambulatoire, étant obligé de continuer ses occupations, il faut lui donner des doses moins importantes de sulfamides, et lui faire en même temps des grands lavages quotidiens au permanganate de potasse. Cette méthode permet de surveiller de près ces malades parfois indociles et qui ne se rendent pas compte des dangers auxquels ils s'exposeraient en se soignant seuls, sans contrôle médical. Il est arrivé que, dans le dernier cas, le blennorragique, se procurant le médicament sans ordonnance chez son pharmacien, se traite seul et arrive à guérir son écoulement, mais au prix d'accidents sérieux, parfois même mortels !

Une blennorragie aiguë bien soignée dans ces conditions guérit, en général, en deux ou cinq jours, dans la proportion de 80 à 90 p. 100 des cas. Les gonocoques disparaissent en deux ou trois jours, les complications sont évitées, les accidents sont exceptionnels si la surveillance est soigneuse.

De nombreuses publications ont été faites concernant la sulfamidothérapie de la blennorragie aiguë. Citons, parmi les plus importantes, celles de Vernes, Palazzoli et Giard, Palazzoli et Levinson, Durel, Lepinay, Gevain et Coudon, Pautrier et Laugier, Connel, Paraire et Pignet, Mc Gregor, Robertson, Petges, Deprecq et Ringenbach.

Dans la *blennorragie chronique*, en particulier dans la *blennorragie féminine*, dont on connaît la ténacité, les résultats de la chimiothérapie seule sont excellents, même dans les cas de bartholinite et de skénite, comme le montrent les nombreuses observations publiées, dues à Batchelor,

Bowie, Fernet, Cuilleret, Marinkovitch. Les examens bactériologiques pratiqués après chaque période menstruelle et quarante-huit heures après injection de vaccin spécifique demeurent négatifs, de même que la gonoréaction. Le cas personnel suivant concerne une arthrite gonococcique qui fut favorablement influencée par le Dagénan.

Observation XIV.

Rhumatisme gonococcique.

B... (Denise), 20 ans, sans profession, contracte, au début de novembre 1939, une blennorragie aiguë. Le 8 novembre 1939, brusquement, la cheville droite devient douloureuse. La malade présente de la fièvre, de la céphalée, des courbatures et est obligée de s'aliter. Les douleurs s'atténuent en deux jours, puis de nouvelles arthropathies apparaissent aux deux mains le 10 novembre (surtout marquées au niveau de l'articulation métacarpophalangienne du troisième doigt gauche) ainsi qu'au niveau de l'épaule droite.

On note dans les antécédents : une hydarthrose du genou gauche, apparue en 1935, traitée pendant trois mois par l'immobilisation, et à la suite de laquelle le genou devient douloureux à l'occasion de la fatigue ou du changement de temps; des pharyngites fréquentes.

Les antécédents collatéraux sont chargés (un frère et une sœur décédés de tuberculose pulmonaire).

A son entrée à l'hôpital, le 15 novembre, devant ce rhumatisme polyarticulaire mobile, aigu, avec fièvre, la malade niant toute maladie vénérienne, on pense à une maladie de Bouillaud et on institue un traitement par le salicylate de soude (8 g. *per os* le premier jour, puis 6 g. par jour les deux jours suivants). Cependant la température élevée persiste (entre 38° et 38°5), ainsi que les phénomènes locaux. C'est alors qu'un interrogatoire serré révèle la blennorragie antérieure, mais l'examen des pertes vaginales ne peut montrer de gonocoques.

Le 18 novembre, on supprime le salicylate et on donne à la

malade du Dagénan par la bouche (13 g. en six jours par doses dégressives). En trois jours, les phénomènes douloureux disparaissent presque complètement et les articulations reprennent leur fonctionnement normal, à l'exception du médius gauche, qui ne peut être fléchi qu'à moitié.

Les examens hématologiques pratiqués avant et après traitement par le Dagénan montrent : une diminution du taux des leucocytes portant principalement sur les polynucléaires neutrophiles (hypogranulocytose).

	Avant Dagénan 18 novembre	Après Dagénan 26 novembre
Hématies	4.896.000	4.816.000
Leucocytes	12.000	7.000
Lympho	29 %	58 %
Mono	1 %	9 %
Poly neutro	67 %	29 %
Poly éosino	3 %	4 %

La malade quitte le service le 27 novembre, gardant seulement de la raideur de son médius gauche.

En résumé, rhumatisme blennorragique de caractère atypique (polyarticluaire et mobile) qui a guéri complètement à la suite de l'absorption de comprimés de Dagénan, laquelle a entraîné une chute importante des leucocytes portant sur les polynucléaires neutrophiles (hypogranulocytose).

Citons enfin des cas de guérisons rapides par le 693 de *vulvo-vaginite des petites filles :* Lloyd, Erskine et Johnson, Grollet, Batchelor, Cuilleret, Brown, et de *conjonctivite gonococcique :* Michie et Webster, P. Marx, Dieffenbach et Milara.

V. — *Staphylococcies.*

Les infections à staphylocoques, dont on connaît la ténacité, sont souvent guéries par les sulfamides. Ainsi, Fenton et Hodgkiss, Maxwell, O'Brien et Mac Carthy, Wade, ont

publié des observations de guérison par le Dagénan de septicémies dues au staphylocoque avec hémoculture positive. Barber a guéri en quelques jours, avec le 693, plusieurs furoncles de la face.

Boisserie-Lacroix et Hypousteguy ont obtenu des résultats favorables en employant l'Uliron dans des cas d'anthrax, dans un furoncle de l'aile du nez et dans un cas d'ostéomyélite chez un jeune enfant. Dupérié a guéri une méningite à staphylocoques par 35 g. de 693 *per os* et 30 cm³ de Soluseptazine en injections intrarachidiennes.

VI. — *Collibacillose.*

C'est R.-L. Mayer qui a précisé expérimentalement l'action des sulfamidés sur le colibacille.

M. Kenny, Johnston et Hœbler, traitant des infections urinaires à colibacille par de petites doses de 1162-F, ont obtenu une chute rapide de la fièvre et la disparition des germes dans l'urine dans un espace de temps variant de deux à sept jours.

P. Thomazi a rapporté une intéressante observation de malade qui a guéri rapidement par le 693 alors que l'infection colibacillaire avait résisté à l'acidification et à l'uroformine.

On a étudié *in vitro* l'action bactéricide des urines des malades traités par les sulfamidés, et cette action semble proportionnelle à la quantité de sulfamidé éliminé par l'urine. Pour Long et Bliss, l'action sur le colibacille se manifesterait lorsque le 1162-F se trouve dans l'urine à une concentration de 100 à 150 mg. pour 100 cm³. Certaines souches, très résistantes *in vitro*, sont cependant rapidement influencées *in vivo*. D'après Melmotz et Œsterberg, pour une même concentration de 1162, le pouvoir bactéricide de l'urine augmente si l'on passe du pH 6 au pH 7,5.

La colibacillose constitue donc une indication très nette de la sulfamidothérapie.

Citons enfin, parmi les autres infections susceptibles de guérir par le 1162-F et surtout le 693 :

Les *méningites à bacilles de Pfeiffer* (Montestruc, De Palmas et Carcin), le *pemphigus généralisé* (Barber), l'*ulcère phagédénique* (Fergusson Ross), la *maladie de Nicolas Favre*.

Sans doute, la chimiothérapie actuelle ne donne pas que des succès, elle connaît des échecs, ainsi que toute thérapeutique. Les résultats actuels n'en sont pas moins très importants et légitiment les espoirs qeu l'on peut fonder sur l'avenir de ce nouveau mode de traitement.

LES ACCIDENTS DE LA SULFAMIDOTHERAPIE

Comme tout traitement très actif, la sulfamidothérapie est parfois susceptible d'entraîner des accidents, surtout lorsqu'elle est employée à doses trop fortes et trop longtemps prolongées.

Les accidents locaux n'ont jamais été signalés, à notre connaissance, même lorsqu'on utilise des médicaments injectables. Il s'agit d'accidents généraux, qui semblent relever, les uns de l'« intolérance » au sens moderne du mot, les autres d'une intoxication banale.

On peut distinguer schématiquement des accidents précoces et des accidents tardifs. Les plus fréquents sont : les *accidents du début du traitement*. Ils peuvent survenir presque immédiatement, quelques heures après la prise du médicament, constituant une sorte de signal d'alarme, qui, pour Martin et Delaunay, commande plutôt une surveillance attentive qu'une interruption du traitement. Le malade accuse surtout de la céphalée, de l'asthénie, des vertiges, de la somnolence pouvant aller jusqu'à la prostration, parfois un léger état ébrieux chez les sujets soumis au traitement ambulatoire (Long et Bliss). Ce peuvent être des troubles digestifs : anorexie, vomissements, nausées, diarrhée; ou des troubles urinaires : albuminurie, rétention d'urine. On peut observer un amaigrissement soudain, que n'explique aucune autre cause, ou des accidents de type anaphylactiques : hyperthermie, chute de la pression artérielle, œdème des paupières, de la face, du scrotum, érythèmes divers, urticaires. Des crises intenses, analogues aux accidents nitritoïdes, ont été signalées, surtout chez les syphilitiques.

Les *accidents tardifs* débutent entre le huitième et le quin-

zième jour. Dans la moitié des cas (Colebrook et Harvey), il s'agit d'une *cyanose* intéressant la peau, les muqueuses, les ongles, et dont la pathogénie est encore mal connue. L'examen spectroscopique du sang décèle alors, mais de façon inconstante, de la sulfhémoglobinémie, qui serait due à la combinaison de l'hémoglobine et de l'hydrogène sulfuré du tractus intestinal, combinaison catalysée par le sulfamide circulant dans le sang. L'apparition de cette sulfhémoglobinémie est favorisée par l'association au sulfamide d'aliments ou de médicaments soufrés (les simples purgatifs cathartiques salins, sulfate de soude et de magnésie). Habituellement passagère, cette sulfhémoglobinémie peut parfois persister plusieurs semaines (Paton et Eaton) après la fin du traitement, et son pronostic est sérieux, surtout chez les anémiques. Elle nécessite souvent l'oxygénothérapie et les transfusions.

Des *accidents cutanés* bénins s'observent à cette période (6 p. 100 des cas d'après Durel) : érythèmes rubéoliformes, morbilliformes ou scarlatiniformes avec fièvre élevée, mais disparaissant en deux jours; ou encore éruptions du type photosensibilisation (Durel), s'effaçant rapidement après l'arrêt du traitement. Enfin, des toxicodermies diverses avec fièvre et albuminurie.

Vers le quinzième jour, on peut noter également l'apparition d'une longue *poussée thermique*, dont l'importance semble disproportionnée avec les doses parfois faibles de sulfamide employées et qui peut durer de trois à cinq jours.

Les *troubles digestifs* déjà signalés peuvent se rencontrer à ce moment, de même des *ictères* avec pigments dans les urines. Signalons aussi les *accidents rénaux* (Janet) : néphrite avec anurie transitoire, hématurie, acidose, que les alcalins combattent efficacement; les *complications nerveuses*, névrites des nerfs crâniens, névrites optiques entre autres, polynévrites des membres inférieurs, paraplégies (Lemierre) (en particulier après injections intrarachidiennes de sulfamides), troubles moteurs sans troubles sensitifs, ni amyotrophie, ni modification des réactions électriques.

Les plus graves de ces accidents tardifs peuvent entraîner la mort; ils sont du domaine de l'*hématologie*. La méthémoglobinémie et la sulfhémoglobinémie déjà signalée, parfois associées, sont d'un pronostic sérieux. Divers auteurs (Harvey, Janeway, etc.) ont signalé des purpuras graves, des anémies profondes, sans leucopénie, des anémies hémolytiques aiguës d'évolution rapide, mais pouvant guérir par l'arrêt du traitement et la transfusion. Lorsque le traitement a été longtemps prolongé ou appliqué à des sujets profondément tarés, on a pu enregistrer l'apparition soudaine d'*agranulocytose*, réalisant le tableau clinique de la maladie de Schultz, et qui est le plus souvent mortelle malgré tous les traitements appliqués : nucléotides pentosiques, extraits hépatiques, transfusion sanguine.

Il convient également de signaler des *intoxications* très graves, ayant entraîné la mort; ce fut le cas des accidents collectifs observés en Amérique avec l'Elixir Massengill, reconnaissant pour cause non le sulfamide lui-même, mais le solvant utilisé, le diéthylène-glycol. Il semble bien toutefois que le sulfamide puisse avoir une action toxique propre, car sa formule chimique comporte un noyau benzylé, dont on connaît les effets nocifs, et par ailleurs l'aniline contenue dans le sulfamide peut exercer également sa toxicité.

Mentionnons, enfin, l'action inhibitrice possible des sulfamides sur la *spermatogénèse*, sur laquelle on a récemment beaucoup insisté. En réalité, il semble que les craintes exprimées aient été quelque peu exagérées; d'ailleurs, on est encore loin de connaître parfaitement le rythme de la spermatogénèse chez le sujet normal et au cours des diverses maladies.

MODES D'ACTION DE LA SULFAMIDOTHERAPIE

L'analyse des résultats et des accidents de la chimiothérapie confrontée avec son étude expérimentale et chimique permet de faire des hypothèses sur son mode d'action.

Les Rubiazols I et II, on l'a vu, ont une action nulle *in vitro* sur les germes microbiens. *In vivo*, ils agissent par décomposition chimique, qui libère le sulfamide. C'est ce dernier corps, en définitive, qui est le seul actif, ainsi que son dérivé le 693.

Comment agissent ces corps ? A l'heure actuelle, on évoque trois hypothèses :

1° Transformation en un produit directement bactéricide;

2° Affaiblissement de la vitalité du germe, qui est alors détruit par les forces normales de l'organisme;

3° Stimulation des forces de défense de l'organisme.

1° Transformation en un produit directement bactéricide. — Cette théorie est basée sur l'hypothèse de R.-L. Mayer. Cet auteur pense que s'il y a un retard entre le moment de l'administration et celui où le produit devient actif, c'est que la molécule chimique introduite se transforme dans l'organisme en une molécule bactéricide. Il se produirait dans l'organisme toute une série de réactions chimiques qui donneraient naissance à une substance bactéricide.

2° Affaiblissement de la vitalité du germe, qui est alors détruit par les forces normales de l'organisme. — Pour certains auteurs, cet affaiblissement de la vitalité du germe serait dû à l'affaiblissement du pouvoir capsulogénétique; pour d'autres, il serait dû à une gêne apportée à la croissance des germes.

a) *Affaiblissement du pouvoir capsulogénétique.* — M. Levaditi, étudiant le streptocoque, pense que les sulfamidés sensibilisent les germes et permettent alors leur phagocytose par les forces de défense habituelles de l'organisme. Le médicament gêne la capsulation du streptocoque, qui devient alors une proie facile pour les leucocytes. Les sulfamidés sont en effet sans action sur les streptocoques encapsulés provenant du péritoine d'une souris morte de streptococcémie.

Cette action sur la capsule a été vérifiée par Whitby dans le cas du pneumocoque après 1162 et 693.

D'après cette hypothèse, le temps qui s'écoule entre le moment de l'administration et celui de l'action du produit serait employé à sensibiliser le germe afin de permettre à la phagocytose de s'exercer.

b) *Gêne apportée à la croissance des germes.* — Long, Bliss et Feinstone, L. K. Wolff, pensent que les sulfamidés altèrent la faculté de reproduction des germes provenant du péritoine des animaux traités. J. S. Lockwood croit que ces produits empêchent les germes d'utiliser le milieu protéinique pour leur croissance. R. Mellon pense que les sulfamidés empêchent le développement des germes par une action anticatalytique.

3° Stimulation des forces de défense normales. — Il faut un certain temps pour que l'action des sulfamidés se produise. Jeanneney et Castanet ont pensé que ce temps était employé à la mise en œuvre des forces défensives de l'organisme. Il semble bien en effet que ces produits agissent par renforcement et exaltation des défenses organiques du malade. Dans toutes les observations où nous avons pu pratiquer un examen hématologique avant et après sulfamidothérapie, nous avons constaté que ces composés agissent violemment sur les organes hématopoïétiques et leucopoïétiques, produisant rapidement une chute des leucocytes, surtout des polynucléaires, et une augmentation relative et

absolue des lymphocytes du sang circulant. Or, il est admis actuellement que les lymphocytes qui apparaissent au moment de la convalescence des maladies infectieuses sont de véritables agents d'immunité.

Actuellement, il est difficile de se faire une idée exacte sur le mode d'action de la sulfamidothérapie. Quoi qu'il en soit, ces médicaments actifs imposent à l'organisme un effort, mais celui-ci ne doit pas dépasser les forces du malade; sinon, ce peut être la faillite totale du système hémo et leucopoïétique, se traduisant par les redoutables accidents sanguins de l'agranulocytose, du purpura, de l'anémie pernicieuse.

Comment donc faut-il administrer ces corps afin de leur permettre d'agir au maximum sans nuire à l'organisme?

POSOLOGIE

Actuellement, on emploie surtout en France trois produits principaux : le Rubiazol (Laboratoires Roussel) et surtout le 1162-F., commercialisé sous les noms de Septoplix (Théraplix), Néococcyl (Martinet) et Lysococcine (Borne), et le 693, connu sous les noms de Dagénan (Spécia) et de Sulfapyridine (Zizine).

Ces corps agissent bien par voie buccale (comprimés dosés à 0 g. 30 ou 0 g. 50, associés au bicarbonate de soude dans la Sulfapyridine). On donne de 1 à 6 g. par vingt-quatre heures (en moyenne 3 g.), à raison d'une prise toutes les deux ou six heures, avec une quantité importante de liquides afin de permettre une élimination rapide, sauf dans le cas de colibacillose, où le malade boira peu pour concentrer les urines. On leur associe le bicarbonate de soude (à doses doubles) pour éviter les phénomènes d'acidose.

Lorsqu'il y a intolérance gastrique, on peut administrer le sulfamide ou le Dagénan en injections sous-cutanées de solution étendue (1 g. de sulfamide pour 100 cm^3 de sérum physiologique) ou encore par voie intramusculaire (ampoules de 3 cm^3 de Soludagénan dosées à 1 g. de produit actif).

Le médicament sera donné les premiers jours à fortes doses (3 à 5 g. par jour), puis on les diminuera rapidement, ainsi qu'il a été exposé plus haut. Les prises en seront réparties dans la journée en quatre fois, soit toutes les six heures (minuit, 6 heures, midi, 18 heures). La dose totale ne dépassera pas 20 g. en moyenne. La durée du traitement sera aussi courte que possible : quinze jours au maximum dans les cas habituels.

Le traitement se suffit à lui-même et ne doit être associé à la prise d'aucun autre médicament, que ce soit l'or, l'arsenic (Durel), l'aspirine, le pyramidon (qui semble responsable de plusieurs cas d'agranulocytose), et même, à notre avis, du sérum antiméningococcique. Le malade ne prendra pas de purge à l'aide de sulfates salins. Son régime sera surveillé : beaucoup de liquides, pas d'aliments soufrés ou générateurs d'hydrogène sulfuré. La constipation sera évitée par l'huile de paraffine.

Certaines *contre-indications* doivent être bien connues : le traitement ne sera pas employé chez les anémiques, les hépatiques, les rénaux, les vagotoniques, les endocriniens.

Quel que soit le mode d'administration de ces composés organiques du soufre, il importe au plus haut point de surveiller de très près les malades traités — contrôle de l'état général, *hématologique* et urinaire — et d'arrêter le traitement au premier signal d'alarme : anomalies leucocytaires, accidents nerveux, hépatiques, digestifs ou rénaux. Si, après un repos de quelques jours, une reprise à dose plus faible est mal tolérée, l'interruption doit être définitive.

La sulfamidothérapie, traitement extrêmement puissant, ne saurait être appliquée de façon ambulatoire sans risque grave pour le malade, qui doit être l'objet d'un *contrôle médical quotidien.* Aller à l'encontre de ces règles de prudence exposerait à des accidents très graves, en particulier à la faillite complète des organes hémato et leucopoïétiques, dont on connaît le pronostic fatal.

CONCLUSIONS

Voici les conclusions que nous croyons pouvoir tirer de cette étude consacrée à la sulfamidothérapie :

I. — Un fait se dégage avant tous les autres, c'est l'efficacité indiscutable des sulfamidés dans le traitement de certaines infections.

II. — Cette efficacité est variable suivant la nature du microbe qui est en cause.

Elle est très grande dans les infections à diplocoques (méningocoque, gonocoque, pneumocoque), dont l'évolution est écourtée, le pronostic bien meilleur, le traitement surtout infiniment plus simple que par les méthodes classiques.

Elle est également très appréciable dans les infections à streptocoques, contre lesquelles on n'est plus réduit à utiliser uniquement une sérothérapie bien souvent insuffisante.

Par contre, elle est beaucoup moins grande contre les infections à staphylocoques de l'homme, qui conservent leur mauvaise réputation.

III. — Pour tirer le meilleur profit de ces nouveaux traitements, il ne faut pas utiliser indifféremment tel ou tel sulfamidé. Il faut le choisir suivant le germe que l'on veut combattre. Deux produits possédant théoriquement la même formule chimique, mais provenant de fabrications différen-

tes, n'ont pas nécessairement le même degré de tolérance par les malades ni la même action thérapeutique.

Nous rappellerons simplement l'action élective du Dagénan sur les pneumocoques, celle des produits du type 1162-F sur les streptocoques.

IV. — Quant aux doses à utiliser en pratique, nous insisterons en faveur de doses moyennes (3 à 4 grammes par jour) rapidement décroissantes, administrées en cures de courte durée, répétées au besoin à quelques jours d'intervalle. Nous n'avons jamais dépassé la dose totale de 27 grammes dans les cas les plus graves. Les résultats qui sont mentionnés dans cette thèse ont tous été obtenus avec des doses moyennes, sans aucun incident sérieux. Toujours pendant la durée d'absorption du médicament, nous avons constaté une diminution passagère du nombre des leucocytes portant sur les polynucléés, avec lymphocytose absolue et relative; c'est pourquoi nous pensons qu'il est inutile de dépasser ces doses sous peine de s'exposer à la faillite des organes hématopoïétiques. Un traitement ne doit pas être une épreuve de résistance du sujet.

V. — Ces médicaments nous ont paru agir d'une façon plus satisfaisante lorsque l'état de nos malades nous a permis de les administrer par voie buccale.

La voie intramusculaire doit être réservée aux cas où il existe une intolérance gastrique (cela arrive souvent chez les méningitiques) et aux complications postopératoires.

Jamais nous n'avons utilisé la voie intrarachidienne, préconisée par certains auteurs.

VI. — Il ne nous est encore permis que de faire des hypothèses touchant le mode d'action des sulfamidés. Il est probable qu'il ne s'agit pas seulement d'une action chimiothérapique directe, mais d'une mise à profit des mécanismes de défense que possède l'organisme.

Quoi qu'il en soit, étant donnés les résultats obtenus jusqu'à présent, la sulfamidothérapie permet pour l'avenir les plus belles espérances. Il faut l'appliquer à bon escient, son efficacité, ses inconvénients minimes ne devant jamais faire négliger une enquête clinique préalable.

Et cela nous amène, au terme de ce travail, à nous élever contre le danger qu'il y aurait à laisser se vulgariser, en dehors de toute surveillance médicale, une telle thérapeutique.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
J. CARLES.

Vu : *Le Doyen.*
Pour le Doyen :
l'Assesseur,
LABAT.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 20 juillet 1940.
Le Recteur de l'Académie,
G. BOUSSAGOL.

BIBLIOGRAPHIE

Agranat (A.), Duosti (A.), Ordman (D.). — Traitement de la pneumonie par le 2 (p. aminobenzènesulfonamido) pyridine (M. et B. 693). *The Lancet*, nos 6024 et 6025, 11-18 févr. 1939, p. 309-316 et 380-384).

Barnet (H. L.), Hartmann (A. F.), Perley (A. M.) et Ruhoff (M. B.). — Le traitement des infections pneumococciques du nourrisson et de l'enfant par la sulfapyridine. *The Am. Med. Ass.*, vol. 112, n° 6, 11 févr. 1939, p. 518-527.

Batchelor (R. C.), Lees (R.), Murrel (M.), Braine (G.). — Le 2-sulfanilyl-amidopyrine (M. et B. 693) dans le traitement de la blennorragie. *The Brit. Med. Journ.*, n° 4065, 3 déc. 1938, p. 1142-1145.

Beltramelli (L.). — Contribution à l'étude du traitement des pleurésies purulentes. Thèse Lyon, 1936.

Benda (R.). — *Soc. méd. Hôp. Paris*, 21 oct. 1938.

Benda (R.) et Palazzoli. — Précisions sur les doses thérapeutiques de l'un des nouveaux dérivés organiques du soufre. *Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp.*, S. du 29 oct. 1937, n° 28, p. 1273-1274.

Bernheim (M.). — Méningite cérébro-spinale à méningocoques chez un nourrisson de 4 mois. Traitement par le sérum et le corps 693 (Dagénan) associés; guérison rapide. Soc. méd. des Hôp. de Lyon, S. du 20 déc. 1938, in *Lyon médical*, n 11, 12 mars 1939, p. 308-310.

Boisserie-Lacroix et Hypousteguy. — Essais thérapeutiques d'un nouveau dérivé de la diméthylamide. Soc. de méd. inf. de Bordeaux et du Sud-Ouest, S. du 19 janv. 1938, in *Journ. de méd. de Bordeaux*, nos 19-20, 7-14 mai 1938, p. 537-539.

Bolzinger (M. R.). — Un cas de guérison de méningite aiguë à pneumocoques traité par le p.amidophénylsulfamidopyridine ou Dagénan, 693, *per os*. *Soc.* méd. militaire, S. du 9 mars 1939, in *Bull.*, n 3, mars 1939, p. 166-173.

Brown (D. Bè). — Traitement de l'infection puerpérale par le prontosil et les composés voisins. *Journ. obst. gyn. Brit. Emp.*, 1938, p. 495.

Campbell (C. M.). — *Lancet*, 1938, p. 247.

Carles (J.), Ringenbach (G.) et Baud (R.). — A propos de dix cas de maladies infectieuses traités par sulfamidothérapie. *Journ. de méd. de Bordeaux*, nos 22, 23, 24, 25 et 26; 1er, 8, 15, 22 et 29 juin 1940, p. 321-337 et 353-370.

Cuilleret (P.), Pellerat (J.) et Peissel (J.). — Premiers résultats du traitement exclusif de la blennorragie aiguë par deux nouveaux dérivés sulfamidés (46 R. P. et 4-aminobenzosulfone acétamide). *Soc. de dermatol. et syphil.*, S. du 9 mars 1939, in *Bull.*, n° 3, 1939, p. 370-376.

Cunningham (A.). — Méningite à pneumocoques traitée par le p.aminophénylsulfamide et le M. et B. 693. *The Lancet*, n° 6011, 12 nov. 1938, p. 1114-1115.

Damade (R.). — Traitement de la méningite cérébro-spinale par les sulfamidés. *Journ. de méd. de Bordeaux*, nos 22-23-24, 1er, 8 et 15 juin 1940, p. 343-346.

Damade (R.) et Léger (H.). — Guérison d'un cas de méningite cérébro-spinale à méningocoque B traité par la seule chimiothérapie sulfamidée (1162-F) et administration buccale. Soc. de méd. et chir. de Bordeaux, S. du 20 janv. 1939, in *Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, n° 17, 23 avril 1939, p. 266-268.

Digonnet (L.). — Traitement de la méningite streptococcique expérimentale du lapin par certains dérivés organiques du soufre. Soc. de biol., S. du 4 févr. 1939, in *C. R.*, n° 5, t. 130, 1939, p. 409-411.

Domagk (G.). — Contribution à la chimiothérapie des infections bactérienne. *Deut. med. Woch.*, n° 7, 15 févr. 1935, p. 250-253.

Domagk (G.). — Chimiothérapie des infections à streptocoques. *Klin. Woch.*, n° 44, 1936, p. 1585-1591. Conférence faite le 23 sept. 1936, assemblée de la Soc. Deutsche Natur. U. Aertze, Dresde.

— Nouvelles recherches sur l'action chimiothérapique des combinaisons sulfamidées dans les infections bactériennes. *Klin. Woch.*, n° 41, 9 oct. 1937, p. 1412-1421.

Durel (P.). — Action de l'aminophénylsulfamide (1162-F) dans la blennorragie. *Ann. des mal. vén.*, août 1937, p. 561-564.

— Recherches sur la chimiothérapie de la gonococcie à l'aide de divers médicaments antibactériens récents. Soc. dermatol. et syphil., S. du 4 nov. 1937, in *Bull.*, n° 8, p. 1850-1881.

— Essais de traitement de la blennorragie sans soins locaux par un nouvel agent chimiothérapique, l'α (p. aminophénylsulfamido) pyridine (693). *Bull. Soc. dermatol. et syphil.*, n° 6, juin 1938, p. 960-966.

— L'α (p.aminophénylsulfamido) pyridine (693) dans la gonococcie. Soc. méd. des Hôp. de Paris, S. du 28 oct. 1938, in *Bull. et méd.*, n° 29, 7 nov. 1938, p. 1531-1537.

Dyke et Reid. — Traitement de la pneumonie lobaire par le 693 M et B. *The Lancet*, n° 6012, 19 nov. 1938, p. 1157-1160.

Dyke (S. C.). Septicémie et pneumococcie traitée par M. et B. 693 *The Lancet*, n° 6002, 10 sept. 1938, p. 621.

Eldahl (A.). — La sulfanilamide par voie intrarachidienne dans la méningite méningococcique. *The Lancet*, n° 5978, 26 mars 1938, p. 712-715.

Ellis (R.). — Traitement de l'endocardite subaiguë par le 693 M. et B. *The Lancet*, n° 6018, 31 déc. 1938, p. 1521-1522.

Evans (G. M.) et Gaisford (W. F.). — Le traitement de la pneumonie par le 2 (p. aminobenzène-sulfonamido) pyridine. *The Lancet*, n° 5992, 2 juill. 1938, p. 14-19.

Fahrni. — Quelques points du traitement de la penumonie par le Dagénan, M. et B. 693. Rapport préliminaire. *The Bull. Varac. Med.*, vol. 15, n° 5, févr. 1939, p. 146-148.

Farnworth (T.), Anderson et Dowdeswell. — Traitement de la pneumonie par le 693 M et B. *The Lancet*, n° 6023, 4 févr. 1939, p. 252-255.

Fenton (W. J.) et Hodgkiss (F.). — Septicémie staphylococcique traitée par le M. et B. 693. *The Lancet*, n° 6003, 17 sept. 1938, p. 667.

Fernet (P.), Durel (P.), Dubost (P.) et Pellerat (S.). — Sur la pathogénie de la cyanose déterminée par les anti-bactériens dérivés organiques du soufre. Soc. dermatol. et syphil., S. du 10 nov. 1938, in *Bull*, n° 8, nov. 1938, p. 1709-1714.

Flippin (H. F.), Lockwood, Pepper (D. S.) et Schwartz. — Traitement de la pneumonie par la sulfapyridine. *The Amer. Journ. of Med. Sc.*, févr, 1939, p. 529-534.

Fort (P.), Ferry et Bercher. — La pneumonie des noirs traitée par l'α (p. aminophénylsulfamido) pyridine « 693 ». *Maroc médical*, n° 201, mars 1939.

Fourneau (E.) et Tréfouel (J. et Mme), Nitti et Bovet. — Action du para-aminophénylsulfamide sur les moisissures. Soc. de biol., S. du 13 juin 1936.

Fourneau (E.), Tréfouel, Nitti et Bovet. — Action antistreptococcique des dérivés sulfurés organiques. Acad. des sc. S. du 7 juin 1937, in *C. R.*, X, t. 204, n° 23, p. 1763-1766.

Gazette des Hôpitaux, 29 avril 1939 (numéro spécial consacré aux sulfamides).

Gaulias (Mme). — Thèse Bordeaux, 1938, n° 296.

Gley (P.) et Girard (A.). — Sur le mécanisme de l'action antistreptococcique de la sulfamido-chrysoïdine. *Presse médicale*, n° 73, 11 sept. 1937, p. 1291-1292.

Gmelin. — Chimiothérapie de l'érysipèle chez l'enfant. *Münch. Med. Woch.*, n° 6, 7 févr. 1935, p. 221.

Mc. Gregor-Robertson (J. G.). — Observation de 100 cas de blennorragie aiguë traités par le 693 M. et B. *The Lancet*, n° 6017, 24 déc. 1938, p. 1966-1984.

Grollet (L.). — Essais de traitement de la blennorragie par l'α (p. aminophénylsulfamido) pyridine, 693. *Journ. des prat.*, 5 nov. 1938, p. 1966-1984.

Halpern (B. N.) et Dubost (P.). — Relation entre l'équilibre acido-basique du sang et la formation de la méthémoglobine. Les questions à l'ordre du jour, p. 729-738.

Halpern (B. N.) et Mayer (R. L.). — Toxicité expérimentale comparée de quelques substances antistreptococciques. *Presse médicale*, n° 40, 19 mai 1937, p. 1019-1020.

Hoare (E. D.). — Les modifications bactéricides provoquées dans le sang et le sérum humain par la sulfamido-chrysoïdine et la sulfanilamide. *The Lancet*, n° 5997, 19 mars 1938, p. 655-659.

Hobson (F. G.) et Mc Quaide. — Traitement de la méningite méningococcique par le 2 sulfanilylamidopyrine (M. et B. 693). *The Lancet*, n° 6013, 26 nov. 1938, p. 1213-1217.

Intosh (Mc J.) et Witby (L.). — Le mode d'action des médicaments du groupe sulfamide. *The Lancet*, n° 6026, 25 févr. 1939, p. 431-435.

Jeanneney (G.) et Castanet (P.). — Action des corps azoïques sur le pouvoir hémo-bactéricide *in vitro* et *in vivo*, leur mécanisme anti-infectieux. *Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, n° 4, 222 janv. 1939, p. 51-56.

Lafuente. — Septicémie à streptocoques, guérison. Soc. méd. d'Alger, S. du 7 févr. 1936, in *Algérie médicale*, mars 1936, p. 159.

Lepinay (E.). — Situation de la thérapeutique antigonococcique par les sulfamides; le nouveau corps 693. *Maroc méd.*, n° 698, déc. 1938.

Levaditi (C.), Girard (A.) et Vaisman (A.). — Chimiothérapie des infections expérimentales (gonocoque, méningocoque, pneumocoque et streptocoque) par la diacétyldioxydiphénylsulfone. Soc. de biol., S. du 8 janv. 1938, *C. R.*, t. 127, 1938, p. 18-21.

Liège. — *Concours méd.*, 11 déc. 1938.

Lloyd (V.), Erskine (D.) et Johnson (A.). — Chimiothérapie de la blennorragie par le 693 M. et B. Lettre au *Lancet*, 4 juin 1938 et n° 6012, 19 nov. 1938, p. 1160-1163.

Long (P.) et Benderitter (J.). — Essais de traitement de la pneumococcie chez les noirs avec le p. aminobenzènesulfamidopyridine (corps 693). *Rev. col. de méd. et de chir.*, n° 119, 15 avril 1939, p. 164-168.

Mallah (B.). — Traitement rapide de la blennorragie masculine par les grands lavages associés à la sulfamidopyridine à petites doses. *Journ. des Prat.*, n° 18, 6 mai 1939, p. 860-862.

Marquezy (R. A.), Launay (C. L.), Perrot (R.), Mage (Mlle E.). — Pleurésies purulentes à streptocoques chez les nourrissons guéries par le 1162-F en ingestion et injection intrapleurale. Soc. de pédiatrie, 18 oct. 1938, et *Presse médicale*, n° 89, 5 nov. 1938, p. 1133.

Martin (R.) et Delaunay (A.). — L'action du para-aminophénylsulfamide sur les méningites purulentes à streptocoques et accessoirement à méningocoques. *Presse médicale*, n° 80, 6 oct. 1937, p. 1406-1409.

Mayer (R. L.). — Un exemple de synergie dans la chimiothérapie de la streptococcie expérimentale. Académie de médecine, S. du 12 mai 1936, in *Bull.*, t. 115, n° 18, p. 670-672.

Mickie (A.), Webster (H.). — Ophtalmie gonococcique traitée par le 2 (p. aminobenzènesulfamido) pyridine. *The Lancet*, n° 5998, 13 août 1938, p. 373.

Montestruc (E.). — Activité de l'α (p. aminophénylsulfamido) pyridine dans les infections colibacillaires et staphylococciques de la souris. Soc. de biol., S. du 5 nov. 1938, in *C. R.*, t. 129, n° 28, 1938, p. 480-483.

Moulonguet (A.) et Lemoine (J.). — Un cas de méningite purulente à pneumocoques traité et guéri par la sulfamidopyridine ou 693. Soc. de laryngol., S. du 20 févr. 1939.

Nitti (F.) et Bovet (D.). — Recherches expérimentales sur les phénomènes allergiques provoqués par la sulfamido-chrysoïdine. *Revue d'immunologie*, n° 5, sept. 1936, p. 460-464.

Palazzoli et Levinson. — Action de la p. aminophénylsulfamidopyridine (corps 693) dans la gonococcie. *Ann. des mal. vén.*, n° 10, oct. 1938, p. 598-606.

Pautrier (L. M.), Laugier et Oudet. — Trois cas d'érysipèle traités avec un résultat particulièrement rapide par le 1162-F. Soc. dermatol. de Strasbourg, 9 janv. 1938.

Petges (G.), Deprecq (M.) et Ringenbach. — Sulfamidothérapie antigonococcique (travail de la clinique dermato-vénérologique de Bordeaux). Conférence de chimiothérapie de la blennorragie : « La prophylaxie antivénérienne », 10e année, n° 3, mars 1938, p. 87.

— Résultats du traitement chimiothérapique de la blennorragie dans 22 cas. Soc. anatomo-clinique de Bordeaux, 16 mai 1938, *Journ. de méd. de Bordeaux*, n° 49, 3 déc. 1938, p. 599-601.

Philip, Boissserie-Lacroix et Deprecq. — Un cas de méningite à streptocoques d'origine auriculaire guéri par injections intrarachidiennes d'aminophénylsulfamide. Soc. de méd. inf. de Bordeaux et du Sud-Ouest, S. du 17 nov. 1937, in *Journ. de méd. de Bordeaux*, n° 19-20, 7-14 mai 1938, p. 504-506.

Prebble (E.). — Traitement de la blennorragie aiguë par le 693 M. et B. Analyse de 65 cas. *The Lancet*. n° 6012. 19 nov. 1938, p. 1163-1164.

Ravina (A.). — Action du 693 (para-aminophénylsulfamido) pyridine sur l'évolution de l'endocardite lente. Soc. méd. des Hôp. de Paris, S. du 20 janv. 1939, in *Bull.*, n° 2, 30 janv. 1939, p. 40-41.

Reid (G. C.) et Dyke. — Traitement d'un cas de méningite pneumococcique par le 693 M. B.; guérison *The Lancet*, n° 6002, 10 sept. 1938, p. 619-620.

Robertson (K.). — Sur un cas de méningite pneumococcique traité avec le M. B. 693. *The Lancet*, n° 6004, 24 sept. 1938, p. 728.

Robinson (G. L.). — Un cas de septicémie streptococcique traité par le prontosil. *The Lancet*, n° 5922, 27 févr. 1937, p. 509-510.

Savy, Vachon, Romagny et Fumaux. — Influence des sulfamides sur l'endocardite infectieuse à marche lente (à propos de

5 observations). Soc. de méd. des Hôp. de Lyon, S. du 2 mai 1939, et *Presse médicale*, n° 41, 24 mai 1939, p. 797. Soc. méd. des Hôp. de Paris, S. des 5 et 19 avril 1940.

Telling (M.) et Oliver (W. A.). — Un cas de pneumonie massive type 3 avec collapsus total traité par le 2 (p. aminobenzènesulfonamido) pyridine. *The Lancet*, n° 5090, 18 juin 1938, p. 1391-1393.

Thomazi (P.). — La sulfapyridine (corps 693). Etude pharmacologique et thérapeutique. *Le Progrès médical*, n° 18, 6 mai 1939, p. 639-643.

Trefouel (J.), M. et Mme Nitti (F.) et Bovet (D.). — Activité du p. aminophénylsulfamide sur les affections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. Soc. de biol., S. du 23 nov. 1935, in *C. R.*, t. 120, n° 36, p. 756-758.

— Chimiothérapie des infections streptococciques par les dérivés du p. aminophénylsulfamide. *Ann. de l'Institut Pasteur*, janv. 1937, t. 58, p. 30.

— Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses. *Ann. médico-chir.*, t. 3, n° 3, 15 mars 1938, p. 61-67.

Whitby (L.). — Une base expérimentale de l'efficacité thérapeutique des corps aminés particulièrement en ce qui concerne le p. benzylaminobenzènesulfamide. *The Lancet*, vol. 1, 26 juin 1937, p. 1517-1518.

— Chemotherapy of pneumococcal and other infections with 2 (p. aminobenzènesulphonamido) pyridine. *The Lancet*, t. 1, 1938, p. 1210.

BORDEAUX
IMPRIMERIES DELMAS
6, Place Saint-Christoly.
21.387. — 1940.